

VOL. 111

APRILIE - IUNIE

2007

ISSN: 0048-7848

Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI
DIN IAȘI



Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.

On désire établir l'échange avec d'autres publications.

We wish to establish exchange with other publications.

Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.

Desideriamo stabilire scambio con altre pubblicazioni.

Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.

On désire établir l'échange avec d'autres publications.

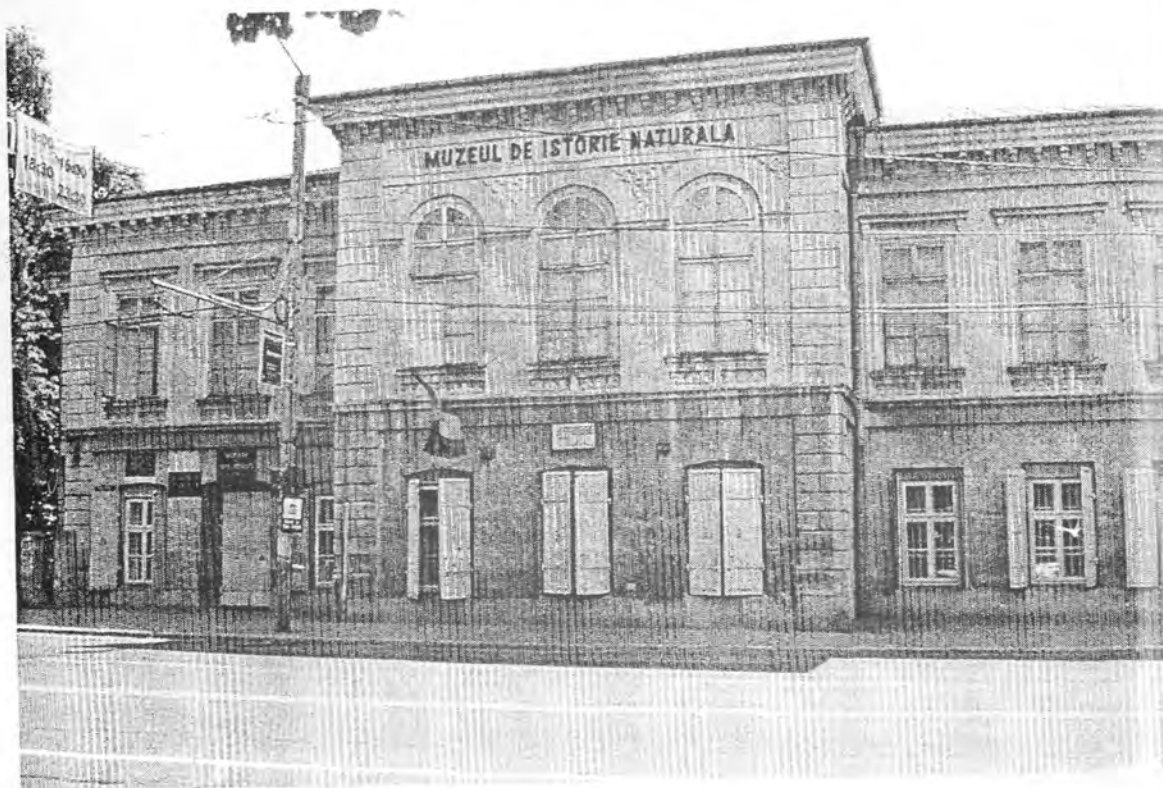
We wish to establish exchange with other publications.

Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.

Desideriamo stabilire scambio con altre pubblicazioni.

Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

**COMITETUL
SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI IAȘI**

PREȘEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREȘEDINȚI
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA,
GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, MIRCEA ZAMFIR

SECRETAR
CONSTANTIN IORDACHE

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ȘTEFAN LĂCĂTUȘU

PREȘEDINȚI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VĂȚĂ

PREȘEDINȚII SECȚIILOR ȘI CERCURILOR

SECȚII
Ovidiu Brumaru
Elena Butnaru
Gheorghe Costăchescu
Corneliu Diaconu
Norina Consuela Forna
Anca Irina Galaction
Viorica Gavăt
Ioana Grigoraș
Traian Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
Doina Mihalache
Gheorghe Vasile Moscaliuc
George Ioan Pandeale
Gheorghe Petrescu
Carol Stanciu
Mircea Zamfir

CERCURI
Vasile Astărăstoae
Eduard Bild
Rodica Marieta Chiriac
Vasile Chiriță
Dorin Chiseliță
Constantin Eremia Cotrutz
Dinu Cezar
Eusebiu Vlad Gorduza
Jan Hurjui
Nicolae Ianovici
Dan Mârțu
Ostin Costel Mungiu
Dragoș Negru
Zenaida Petrescu
Georgeta Sinițchi
Felicia Ștefanache
Eusebie Zbranca

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef
Valeriu RUSU

Redactori șefi adjuncți
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Norina Consuela FORNA, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacție
Lucian Laurențiu INDREI

Redactori
Secțiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Ioana Dana ALEXA,
Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Camelia COJOCARIU
Secțiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secțiunea ȘTIINȚE FUNDAMENTALE
Cipriana ȘTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secțiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secțiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN, Irina GRĂDINARU
Secțiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUȘ
Secțiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is currently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenței Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iași, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI” DIN IAȘI

REDACȚIA ȘI ADMINISTRAȚIA : IAȘI, BULEVARDUL INDEPENDENȚEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iași RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu : Principiul precauției și medicina 325

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂȚI

B. Mihai, Cristina Lăcătușu, Mariana Graur : Elemente specifice de diagnostic paraclinic al nefropatiei diabetice 329

ARTICOLE ORIGINALE

V.L. Drug, Gr. Tinică, L. Vornicu, V. Diaconescu, L. Colar, Al. Ciucu, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Mihai, C. Bugioeanu, S. Olteanu, C. Stanciu : Hemoragia digestivă superioară postoperatorie la pacienții cu intervenție chirurgicală cardio-vasculară. Studiu prospectiv 338

Liliana Slătineanu, Viviana Aursulesei, A. Petriș, Georgeta Datcu, M.D. Datcu : Interrelațiile între nivelele plasmatice ale endoteline-1 și remodelarea cardiacă în cardiomiopatia dilatativă 345

O.V. Prisadă, A. Covic, Elena Arghiri, A. Cernomaz, G. Ungureanu : Presiunea pulsului, complianța arterelor de conductanță și irigația subendocardică la hipertensivii tratați cu nebivolol și nitrați 352

Ingrid Miron, L. Miron, Silvia Dumitraș, G. Aprodu, Antonela Ciobanu, I. Tansanu : Studiu statistic clinico-terapeutic și evolutiv pe 10 ani în sarcoamele de țesuturi moi la copii și tineri 358

E.V. Gorduza, M. Covic, Ortansa Stoica, M. Voloșciuc, T. Angheloni, Lăcrămioara Butnariu, Elena Braha : Studii clinice, epidemiologice și citogenetice pe un lot de 221 pacienți cu sindrom Down 363

Carmen-Elena Pralea, Gr. Mihalache : Importanța sindromului Klinefelter în patogenia infertilității masculine 373

Elena Corina Mucenica, Daniela Boișteanu, Gabriela Vasilescu, A. Cernomaz, Raluca Asandei, J.A. Wirth : Influența terapiei nCPAP asupra sistemului nervos autonom la pacienții cu SAOS 379

Carmen Manciu, Carmen Dorobăț, M. Hurmuzache, V. Luca, Doina Mihalache, Oana Grigorescu : Leptospiroza la copil. Aspecte clinico-biologice și terapeutice pentru cazurile internate în perioada 1992-2005 383

CAZURI CLINICE

Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, Ștefana Maria Moisă, M. Burlea : Sindromul ataxie-telangectazie. Aspecte clinice și diagnostice 386

Anca Artenie, G. Ungureanu : Iatrogenia la vârstnic. Caz clinic 391

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

E. Târcoveanu, C. Lupașcu, R. Moldovanu, N. Vlad, C. Bradea, A. Vasilescu : Foliile de colagen impregnate cu fibrinogen (TachoComb®) în chirurgia generală. Indicații și rezultate 396

- R. Moldovanu, F. Grecu, E. Târcoveanu, Șt. Georgescu, V. Scripcariu, D. Niculescu, C. Burcoveanu, N. Dănilă, Lidia Andriescu, C. Bradea, C. Bulat, **M. Chifan**, **Cristina Dăscălescu**, A. Grigorovici, D. Lăzescu, S. Pădureanu, M. Stoian, D. Ferariu, Felicia Crumpei, C. Pleșa, Cr. Dragomir: Duodenopancreatectomia cefalică în cancerul de cap de pancreas - considerații asupra 54 de cazuri 402
- S. Luncă, N.S. Romedea, C. Moroșanu: Traumatismele diafragmului: considerații diagnostice, factori prognostici, rezultate 416
- C. Burcoveanu, C. Dogaru, C. Diaconu, F. Grecu, Cr. Dragomir, Adriana Pricop, G. Balan, V.L. Drug: Utilizarea termoablației prin radiofrecvență în tratamentul multimodal al metastazelor hepatice 423
- O. Alexa, C. Iancu, B. Veliceasa, B. Puha, N. Georgescu: Rezultatele fixării externe în fracturile inelului pelvin 428
- Corina Flaișer, Șt. Bușureanu, S. Abushab: Evaluarea diferitelor metode de diagnostic paraclinic în hiperplazia de endometru și cancerul endometrial la pacientele aflate în perimenopauză 435

CAZURI CLINICE

- A. Aldea, Irina Chiselă, M. Bosânceanu, G. Iosep, Mihaela Scarlat, C. Pricopi: Hemangiopericitom diafragmatic gigant. Prezentare de caz 439
- D. Negru, Cornelia Tudorache, Monica Marinescu, M. Grigoraș, Felicia Crumpei, Șt. Georgescu: Lob hepatic accesoriu torsionat și infarctat 442

ȘTIINȚE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂȚI

- O. Bredețean, Al.D. Ciochină, O.C. Mungiu: Neutrofilul în patologia umană 446

ARTICOLE ORIGINALE

- Irina Luciana Dumitriu, B.C. Petrescu, Mihaela Beatrice Gurzu, B. Gurzu, Simona Mihaela Slătineanu: New Insight into Nitric Oxide Involvement in Regulation of Airways Smooth Muscle Tone 454
- D.N. Șerban, Ionela Lăcrămioara Șerban, Cristina Oprea, Gh. Petrescu: Relaxation and Polarization of Precontracted Rat Aortic Muscle by Sodium Nitrate and an L-type Channel Blocker 459
- Monica Baniță, Cătălina Pisoschi, Irina-Draga Cărunțu, Camelia Stănculescu, N. Cernea: Immunohistochemical Study of the Morphological Changes in Placental Villi from Fetal Membranes Infectious Disease 464
- Raluca Haliga, Veronica Mocanu, T. Oboroceanu, P.A. Stitt, Veronica Colev Luca: The Effects of Dietary Flaxseed Supplementation on Lipid Metabolism in Streptozocin-induced Diabetic Hamsters 472

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

- Ioana Roxana Constantinescu, Maria Ursache, Diana Mardare: Influența pH-ului asupra stării de suprafață a rășinilor acrilice baropolimerizabile 477
- Alice Murariu, I. Dănilă, Carmen Hanganu: Statusul odontal la populația adultă de 35-44 ani din județul Iași 482

TEHNICI ȘI METODE

- Elena Preoteasa, Cătălina Măgureanu Murariu, Ecaterina Ionescu, Cristina Teodora Preoteasa: Ranforsarea acrilatelor prin inserturi metalice și nemetalice (cu fibre de sticlă) 487

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

- Elena Duca, Angela Romaniuc, Mihaela Trifan, **D. Butur**, A. Ivan: Cercetări sero-epidemiologice privind configurația fondului imunitar față de hepatita virală B 494
- L.L. Indrei, Adriana Albu, B.A. Hagi, E. Fidler, Viorica Gavăt: Aspecte ale aportului alimentar într-o colectivitate de copii cu handicap mental 500
- Oana Carmen Costan, Alina Manole, Mihaela Trifan: Cercetări epidemiologice privind incidența cazurilor de rușeolă în familiile cu standard socio-economic deficitar 507
- Aida Corina Bădescu, Zenaida Petrescu, A. Enache, D. Buiuc: Rezistența la antibiotice a *Neisseria gonorrhoeae* în zona Moldovei 512
- Cristina Tuchilș, Antonia Poiată, D. Buiuc: In vitro Study of Staphylococci Susceptibility to Gatifloxacin 516
- Ruxandra Nicolette Vlădoiu, Cătălina Suzana Stăngu, Tatiana Turcu, Maria Ursache: Aspecte microbiologice ale plăcii bacteriene subgingivale la pacienții cu tratamente restaurative 520

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

- Anca Toiu, Alina Elena Pârnu, Iliaora Oniga, M. Tămaș: Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Alcoholic Extract from *Viola tricolor* 525
- M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire: Complecși ai acidului fosfotungstic cu aplicații analitice. Sinteză și caracterizare 530
- Andreea Claudia Perju, Maria Măndrescu, A.F. Șpac, V. Dorneanu: Determinarea spectrofotometrică în vizibil a nimesulidului 535

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

- I. Apostol, O. Ciobanu: Tehnologia ergonomică 540
- S.S. Maier, Vasilica Maier, Ingrid Bucîșcanu, Melinda Pruneanu: Prelucrarea preliminară a surselor colagenice în vederea extracției collagenului minimal denaturat 544
- Loredana Elena Niță, Ecaterina Avram, Aurica P. Chiriac: Biocompatibilizing Possibilities of Some Vinylic Functionalized Structures 549

CONTENTS

EDITORIAL

- V. Rusu : Precaution Principle and Medicine 325

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

- B. Mihai, Cristina Lăcătușu, Mariana Graur : Specific Elements of Diagnosis for Diabetic Nephropathy 329

ORIGINAL PAPERS

- V.L. Drug, Gr. Tinică, L. Vornicu, V. Diaconescu, L. Colar, Al. Ciucu, Cristina Cijevschi Prelipcean, C. Mihai, C. Bugioeanu, S. Olteanu, C. Stanciu : Postoperative Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cardiovascular Surgery 338
- Liliana Slătineanu, Viviana Aursulesei, A. Petriș, Georgeta Datcu, M.D. Datcu : Interrelations Between the Plasmatic Level of Endothelin-1 and Heart Remodelation in Dilatative Cardiomyopathy 345
- O.V. Prisadă, A. Covic, Elena Arghiri, A. Cernomaz, G. Ungureanu : Pulse Pressure, Arterial Compliance and Buckberg Index in Hypertensive Patients Treated with Nebivolol and Nitrates 352
- Ingrid Miron, L. Miron, Silvia Dumitraș, G. Aprodu, Antonela Ciobanu, I. Tansanu : A 10 Years Clinical and Therapeutical Statistical Study in Childhood Soft Tissue Sarcoma 358
- E.V. Gorduza, M. Covic, Ortansa Stoica, M. Voloșciuc, T. Angheloni, Lăcrămioara Butnariu, Elena Braha : Clinical, Epidemiological and Cytogenetic Studies on 221 Patients with Down Syndrome 363
- Carmen-Elena Pralea, Gr. Mihalache : Importance of Klinefelter Syndrome in Male Infertility Pathogenesis 373
- Elena Corina Mucenica, Daniela Boișteanu, Gabriela Vasileoiu, A. Cernomaz, Raluca Asandei, J.A. Wirth : The Influence of nCPAP Therapy on the Autonomic Nervous System Dysfunction in OSA Patients 379
- Carmen Manciu, Carmen Dorobăț, M. Hurmuzache, V. Luca, Doina Mihalache, Oana Grigorescu : Leptospirosis in Children. Clinico-biological and Therapeutic Aspects for the Cases Hospitalised Between 1992-2005 383

CASE REPORTS

- Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, Ștefana Maria Moisă, M. Burlea : Ataxia-telangiectasia Syndrome. Clinical and Diagnosis Aspects 386
- Anca Arteni, G. Ungureanu : Iatrogeny in Elderly. Case Report 391

SURGERY

ORIGINAL PAPERS

- E. Târcoveanu, Cr. Lupașcu, R. Moldovanu, N. Vlad, C. Bradea, A. Vasilescu : Fibrin-collagen Patch (TachoComb®) in General Surgery. Indications and Results 396

- R. Moldovanu, F. Grecu, E. Târcoveanu, Șt. Georgescu, V. Scripcariu, D. Niculescu, C. Burcoveanu, N. Dănilă, Lidia Andriescu, C. Bradea, C. Bulat, M. Chifan, Cristina Dăscălescu, A. Grigorovici, D. Lăzescu, S. Pădureanu, M. Stoian, D. Ferariu, Felicia Crumpei, C. Pleșa, Cr. Dragomir : Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer - Consideration About 54 Cases 402
- S. Luncă, N.S. Romedea, C. Moroșanu : Traumatic Rupture of the diaphragm - Diagnosis Considerations, Prognostic Factors, Outcomes 416
- C. Burcoveanu, C. Dogaru, C. Diaconu, F. Grecu, Cr. Dragomir, Adriana Pricop, G. Balan, V.L. Drug : Radiofrequency Ablation in the Multimodal Treatment of Liver Metastases - Preliminary Report 423
- O. Alexa, C. Iancu, B. Veliceasa, B. Puha, N. Georgescu : Results of External Fixation in Pelvic Ring Fractures 428
- Corina Flaișer, Șt. Buțureanu, S. Abushab : Evaluation of Different Methods of Paraclinical Diagnosis in Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer in Perimenopausal Women 435

CASE REPORTS

- A. Aldea, Irina Chiselită, M. Bosânceanu, G. Iosep, Mihaela Scarlat, C. Pricopi : Giant Diaphragmatic Hemangiopericlitoma. Case Report 439
- D. Negru, Cornelia Tudorache, Monica Marinescu, M. Grigoraș, Felicia Crumpei, Șt. Georgescu : Torsion and Infarction of an Accessory Liver Lobe 442

BASIC SCIENCES

UPDATES

- O. Bredeștean, Al.D. Ciochină, O.C. Mungiu : The Neutrophil in Human Pathology 446

ORIGINAL PAPERS

- Irina Luciana Dumitriu, B.C. Petrescu, Mihaela Beatrice Gurzu, B. Gurzu, Simona Mihaela Slătineanu : New Insight into Nitric Oxide Involvement in Regulation of Airways Smooth Muscle Tone 454
- D.N. Șerban, Ionela Lăcrămioara Șerban, Cristina Oprea, Gh. Petrescu : Relaxation and Polarization of Precontracted Rat Aortic Muscle by Sodium Nitrate and an L-type Channel Blocker 459
- Monica Baniță, Cătălina Pisoschi, Irina-Drăga Căruntu, Camelia Stănculescu, N. Cernea : Immunohistochemical Study of the Morphological Changes in Placental Villi from Fetal Membranes Infectious Disease 464
- Raluca Haliga, Veronica Mocanu, T. Oboroceanu, P.A. Stitt, Veronica Colev Luca : The Effects of Dietary Flaxseed Supplementation on Lipid Metabolism in Streptozocin-induced Diabetic Hamsters 472

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

- Ioana Roxana Constantinescu, Maria Ursache, Diana Mardare : Influence of pH on the Surface Roughness of Heat Cured Denture 477
- Alice Murariu, I. Dănilă, Carmen Hanganu : Dental Caries in Iași Adults 35 to 44 Years ... 482

TECHNIQUES AND METHODS

- Elena Preoteasa, Cătălina Măgureanu Murariu, Ecaterina Ionescu, Cristina Teodora Preoteasa : Acrylic Resin Reinforcement with Metallic and Nonmetallic Inserts ... 487

EDITORIAL

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

- Elena Duca, Angela Romaniuc, Mihaela Trifan, D. Butur, A. Ivan : Seroepidemiology Studies on Population Immune Background to Viral Hepatitis B 494
- L.L. Indrei, Adriana Albu, B.A. Hagiu, E. Fidler, Viorica Gavăt : Food Intake Patterns in a Mentally Disabled Children Community 500
- Oana Carmen Costan, Alina Manole, Mihaela Trifan : Epidemiological Research on Rubella Incidence in Families with Low Socioeconomic Status 507
- Aida Corina Bădescu, Zenaïda Petrescu, A. Enache, D. Buiuc : Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in North-East Romania 512
- Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, D. Buiuc : In vitro Study of Staphylococci Susceptibility to Gatifloxacin 516
- Ruxandra Nicolette Vlădoiu, Cătălina Suzana Stăngu, Tatiana Turcu, Maria Ursache : Microbiological Aspects of Subgingival Plaque in Patients with Restorative Treatments 520

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

- Anca Toiu, Alina Elena Pârvu, Iliaara Oniga, M. Tămaş : Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Alcoholic Extract from *Viola tricolor* 525
- M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire : Analytical Applications of Phosphotungstic Acid Complexes. Synthesis and Characterisation 530
- Andreea Claudia Perju, Maria Măndrescu, A.F. Şpac, V. Dorneanu : Nimesulid Spectrophotometric Determination in Visible 535

BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

- I. Apostol, O. Ciobanu : Ergonomic Technology 540
- S.S. Maier, Vasilica Maier, Ingrid Bucîşcanu, Melinda Pruneanu : Preprocessing of Collagenous Sources with the Aim of Extracting Minimally Denaturated Collagen .. 544
- Loredana Elena Niţă, Ecaterina Avram, Aurica P. Chiriac : Biocompatibilizing Possibilities of Some Vinylic Functionalized Structures 549

News : 357, 362, 378, 415, 422, 434, 453, 458, 463, 471, 476, 486, 493, 511, 515, 519, 529, 548, 554

PRINCIPIUL PRECAUȚIEI ȘI MEDICINA

Principiul precauției - *Vorsorgeprinzip* - s-a conturat în *Germania Federală* în anii 1970, inițial având drept scop incitarea întreprinderilor de a utiliza cele mai bune tehnici disponibile pentru prevenirea poluării, chiar înainte de a avea certitudinea științifică asupra acțiunii dăunătoare a unor agenți poluanți. Succesul acestui principiu a fost considerabil. Astfel, în 1972, la *Conferința mondială a ONU asupra mediului* de la *Stockholm* în declarația finală se menționa : „Omul are un drept fundamental la libertate, la egalitate și la condiții de viață satisfăcătoare, într-un mediu a cărui calitate să îi permită să trăiască în demnitate și bunăstare. El are datoria solemnă de a proteja și de a ameliora mediul pentru generațiile prezente și viitoare”.

În iunie 1992 la *Rio de Janeiro* acest principiu beneficiază de o recunoaștere universală, iar ulterior este introdus în *Tratatul de la Maastricht*, pentru ca la 2 februarie 2000 *Comisia europeană* să formuleze liniile directoare asupra principiului precauției. Dacă la origine principiul precauției se afla în afara contextului medical, în textele comunitare apare noțiunea de sănătate pentru ca în prezent să se încerce extinderea sa în domeniul practicii medicale actuale.

Succesul rapid al conceptului de precauție, consacrarea și difuziunea largă au determinat utilizarea sa curentă. Încât nici nu a mai fost considerată necesară o definiție, de altfel în prezent dificilă datorită ariei sale de acoperire. Cum scria *M. Remond-Gouillon* cu ceva timp în urmă „Succesul principiului nu este egalat decât de neclaritatea care îl înconjoară ... Fiecare îi atribuie sensul pe care îl speră” (citată din *Entre „betisses” et précaution. A propos des vaches*

folles, Esprit, 1997, 11 : 118-128). Totuși, o definiție de referință există, cea a primului domeniu de aplicație, mediul : *absența certitudinilor, ținând seama de cunoștințele științifice și tehnice ale momentului, nu poate întârzia adoptarea de măsuri efective și proporționale vizând prevenirea unui risc de alterări grave și ireversibile, la un cost economic acceptabil*.

Constatând extensia principiului precauției în numeroase domenii, *P. Kourilsky* și *G. Viney* au propus o definiție generală, într-un raport prezentat la 17 octombrie 2000 la *Academia Națională de Medicină din Franța* : „Principiul precauției definește atitudinea pe care trebuie să o respecte o decizie privind o activitate despre care se poate presupune în mod rezonabil că ea comportă un pericol grav pentru sănătatea sau siguranța generațiilor actuale sau viitoare, ori pentru mediu. El implică în special puterile publice, care trebuie să facă să prevaleze imperativele de sănătate și de siguranță asupra libertății schimburilor între sectoarele private și între state. El impune acceptarea tuturor dispozițiilor care permit, la un cost economic și social suportabile, detectarea și evaluarea riscului, reducerea acestuia la un nivel acceptabil și, dacă este posibil eliminarea acestuia, informând persoanele implicate și solicitând sugestiile acestora asupra măsurilor luate. Acest dispozitiv de precauție trebuie să fie proporțional cu amploarea riscului și este revizuit ori de câte ori este necesar.” (*Kourilsky F., Viney G. - Le principe de précaution*, Édit. Odile Jacob, Paris, 2000).

De menționat că în anul 2000 *Comisia Comunităților Europene* a publicat un studiu destul de complet asupra principiului

precauției abordat dintr-un punct de vedere general. Fără să avanseze o definiție, studiul conține câteva precizări interesante. În particular, se specifică faptul că noțiunea de incertitudine trebuie fondată pe o analiză științifică: „*Punerea în practică a unei măsuri fondată pe principiul precauției ar trebui să înceapă printr-o evaluare științifică cât mai completă posibil și prin determinarea, în fiecare stadiu, a gradului de incertitudine științifică*”. Se insistă asupra condițiilor multiple impuse când se încearcă aplicarea principiului precauției. Sunt exprimate două motive de preocupare. Primul, vizează nivelul raporturilor dintre state, fiind formulat astfel: „*evitarea oricărui recurs nejustificat la principiul precauției care ar putea fi utilizat, în unele cazuri, pentru justificarea unui protecționism deghizat*”. Al doilea motiv preocupant constă în: „*risipirea unei confuzii care există între utilizarea principiului precauției și cercetarea unui nivel zero de risc care, în realitate nu există decât rareori*”.

Pentru înțelegerea principiului precauției trebuie comparate sensurile noțiunilor de *prevenție* și *precauție*. Astfel, *prevenția* vizează riscurile confirmate, cele a căror existență este demonstrată sau cunoscută empiric. De aceea, ea reprezintă un demers rațional, decizia fiind adaptată la natura, la gravitatea și la probabilitatea riscului cunoscut și identificabil. Dimpotrivă, *precauția* vizează riscuri ipotetice, neconfirmate încă științific, dar a căror posibilitate poate fi identificată pornind de la cunoștințe empirice sau științifice. *Precauția* răspunde „*probabilului*”, *ipoteticului*, *imponderabilului* într-un context de mare incertitudine.

În ce măsură poate fi asimilat principiul precauției în medicină? Aparent, medicina ar putea fi considerată primul domeniu de activitate legat de principiul precauției, exprimat prin *primum non nocere* de origine hipocratică. Unii autori, de exemplu F. Ewald (în *Dictionnaire de la pensée médicale*, PUF,

Paris, pp. 898-901), susțin chiar că pornind de la practica lui *primum non nocere* s-ar putea scrie o istorie a principiului precauției în medicină. În realitate însă, dacă principiul precauției impune absența riscului această exigență este inaccesibilă și irațională în medicină. Ceea ce nu exclude o serie de relații ale acestui principiu cu medicina și câteva implicații. Pe care vom încerca să le prezentăm, deși subiectul este departe de clarificare, dominând controversele și diversitatea opiniilor. Din datele disponibile îndeosebi pe *Internet* se poate observa că discuțiile asupra principiului precauției în medicină sunt mult mai ample în *Europa* decât în *SUA*, în *Franța* având o anvergură deosebită.

Relația *principiul precauției - medicină* trebuie examinată în două direcții principale: *la nivelul deciziilor individuale ale practicienilor și în politica de sănătate publică*.

La nivelul deciziilor individuale ale medicilor este limpede că principiul precauției se confruntă direct cu noțiunea de risc, inerentă în toate actele de îngrijire medicală. În timp ce unii autori susțin că mult discutatul principiu nu este o regulă de aplicare practică, alții, mai mulți, afirmă că primul principiu de precauție a fost formulat de Hipocrat: „*Pentru vindecarea bolnavilor voi prescrie cele necesare după putința și mintea mea, ferindu-mă de a face rău sau vreo nedreptate*”. Actualmente s-a conturat o adevărată gestiune a riscurilor medicale, care probează că principiul precauției este inadecvat.

Medicul, atunci când este solicitat și intervine trebuie să ajungă la o decizie care comportă doi timpi succesivi: • *stabilirea diagnosticului*; • *alegerea acțiunii terapeutice*. Acești doi timpi sunt foarte diferiți prin natura lor.

Diagnosticul este factual, obiectiv, bazat pe constatările clinice și pe datele paraclinice susținute de determinările de laborator, investigațiile imagistice și probele func-

ționale. Ansamblul acestor mijloace permite în prezent, în principiu, cel mai adesea atingerea unui nivel de certitudine. În ultimii ani se exprimă două tendințe având drept scop reducerea incertitudinii și a riscurilor. Înainte de toate prin extinderea standardizării diagnosticului. Îndeosebi în *SUA* medicii respectă cu cea mai mare strictețe *guide-line-urile Centrului de Control al Bolilor* și ale companiilor de asigurări. Nu se tolerează nici o abatere, iar medicii preferă efectuarea necondiționată a tuturor recomandărilor, care îi absolvă de responsabilități majore. Ghidurile de bună practică din *Europa* sunt mai puțin rigide și se încearcă o unificare în cadrul *Uniunii Europene*, în acord cu diferitele societăți științifice, structuri naționale (*Academii de Medicină, Colegii ale Medicilor*). La noi în țară sunt remarcabile îndeosebi eforturile *Colegiului Medicilor*, dar trebuie să recunoaștem că respectarea etapelor recomandate în diagnosticul unei boli este iluzorie atunci când medicii nu au acces la mijloace majore, îndeosebi din domeniul imagisticii. Când o tehnică sau un procedeu calificat *gold standard* lipsesc, decizia medicului asupra diagnosticului devine dificilă.

Să mai adăugăm faptul că noul curent denumit *medicina bazată pe dovezi* (*evidence-based medicine*) deși se dovedește mai puțin productiv decât au sperat susținătorii cei mai convinși, contribuie la creșterea certitudinii și diminuarea riscului, atunci când probele științifice sunt validate fără echivoc.

Dacă ne referim la cel de al doilea timp, care succede diagnosticului, și anume *alegerea acțiunii terapeutice*, într-un extrem de amplu raport realizat recent de un grup de lucru condus de G. David, G. Nicolas și Cl. Sureau, sub egida *Ordinului Medicilor din Franța*, se preconizează că o terapie adaptată impune un calcul în care intervin trei ordine de probabilitate: riscurile maladii, efectele benefice scontate ale terapeu-

ticii stabilite și riscurile posibile ale acestor terapeutici. Nu există altă soluție pentru stabilirea unui raport optim beneficii/riscuri decât un raționament probabilistic, luându-se în considerare evenimentele cele mai posibile, corectate eventual prin factorii de risc proprii cazului considerat. Conform principiului precauției ar trebui să se țină seama și de riscurile neconfirmate și numai presupuse, ceea ce este dificil compatibil cu demersul rațional actual, care se bazează pe combinarea de date științifice stabilite, utilizate după o metodologie probabilistică.

Nu este exclus ca evoluția medicinei să genereze noi probleme, care să aducă în primul plan respectarea principiului precauției. Un exemplu prezentat recent de J. Rosa este cazul medicinei predictive, tot mai bine conturată datorită evoluției geneticii.

Să mai adăugăm un alt exemplu, *nanomedicina*, unul dintre subiectele actuale de mare atracție și actualitate. Pe lângă faptul că aplicațiile medicale sunt deocamdată foarte modeste în ciuda implicării unor grupuri puternice de cercetare și a celor 10 miliarde de euro alocate recent, în detrimentul altor domenii prioritare, iată că de circa trei ani au apărut rezultate îngrijorătoare asupra riscurilor toxicității nanaoparticulelor. Pur și simplu deoarece miniaturizarea crește suprafața relativă. Or, atomii de suprafață, mai puțin legați decât ceilalți sunt mult mai disponibili pentru interacțiuni. De exemplu, un gram de oxid de titan (frecvent utilizat în nanotehnologie) sub forma a 50 de particule milimetrice are o suprafață de câțiva centimetri pătrați. Același gram fragmentat în nanoparticule va avea o suprafață de 1000 m² și 10¹⁶ particule. Aceste dimensiuni mici pot permite o pătrundere facilă în țesuturi, de exemplu prin căile respiratorii, digestive sau cutanate, ca și difuziunea prin placentă sau prin bariera hematoencefalică. Efectele asupra organismului, în curs de cercetare, ar putea fi dintre cele mai variate: inflamații, fibroze sau chiar

cancer. Iată un articol recent cu un titlu edificator: Ph. Ball - *Nanoparticles in Sun Creams can Stress Brain Cells*, *Nature*, 16 iunie 2006. Există deja 700 de produse utilizate în viața cotidiană, care conțin circa 1400 tipuri de nanoparticule. Toți producătorii susțin că aceste nanoparticule nu trec în mediu și, în consecință, nu există nici un risc pentru om. Cum se știe însă, principiul precauției obligă la suprimarea oricărui risc. În aceste condiții ar trebui măsurată continuu concentrația nanoparticulelor în aer, or un aparat de acest gen costă circa 500 000 euro, iar într-o uzină cu profil de nanotehnologie este necesară instalarea a cel puțin 50 de asemenea aparate! Ca totul să devină încă și mai complicat, există suficiente probe prin care se susține că în mediul natural există un număr considerabil de nanoparticule rezultate consecutiv unor procese industriale, la care se adaugă cele produse de motoarele Diesel. Iată o mare problemă, care se adaugă celor deja existente.

Aplicat în domeniul sănătății publice, principiul precauției obligă autoritățile să

intervină în cazul riscurilor probabile, chiar dacă acestea nu au fost probate științific. Și, evident, să susțină cercetarea științifică până la eliminarea oricărei supoziții de risc, sau când un risc a fost confirmat să susțină măsurile de rigoare.

În esență, autoritățile responsabile de sănătatea publică sunt obligate să cunoască exact ansamblul riscurilor susceptibile să afecteze sănătatea populației. Și să informeze în mod pertinent această populație, numai pe baza unor fapte științifice validate. Din păcate, în prezent publicul este informat îndeosebi prin mass-media, iar unii jurnaliști atrași doar de senzational propagă adesea date din surse cu totul străine de adevărul științific.

Principiul precauției în sensul de aspirație la un risc zero nu poate fi aplicat în medicină. El are totuși darul să aducă mereu în prim plan noțiunea de risc, omniprezentă în actul medical. Iar reflecțiile pe care le-a declanșat nu pot fi decât benefice, atât în identificarea cu mai multă rigoare a riscurilor, cât și în planul eticii și deontologiei medicale.

Redactor șef,

Prof. dr. Valeriu RUSU

ELEMENTE SPECIFICE DE DIAGNOSTIC PARACLINIC AL NEFROPATIEI DIABETICE

B. Mihai, Cristina Lăcătușu, Mariana Graur

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină

Centrul Clinic de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice Iași

SPECIFIC ELEMENTS OF DIAGNOSIS FOR DIABETIC NEPHROPATHY (Abstract): Diabetic nephropathy became nowadays the main cause of end-stage renal disease in the Western world. Common diagnosis tools can detect only late stages of the renal disease, without means of reversibility. The scientific research identified some specific methods of evaluation, detecting early modifications in the renal structure and function. These methods are the subject of the present paper. **Key words:** DIABETIC NEPHROPATHY, MICROALBUMINURIA, GLOMERULAR FILTRATION RATE

Atât în SUA, cât și în vestul Europei, diabetul zaharat a devenit principala cauză de insuficiență renală avansată, fiind în prezent responsabil pentru mai mult de 40% din noile cazuri de boală renală terminală din Statele Unite (1). Acest fapt este explicat prin:

1. creșterea globală a prevalenței diabetului zaharat (de patru ori în ultimii 40 de ani);

2. creșterea duratei de supraviețuire a pacienților cu diabet zaharat datorită îmbunătățirii calității actului medical;

3. pacienții cu boală renală terminală de cauză diabetică sunt astăzi acceptați în programele de suplere renală din care, odinioară, erau excluși.

Este suficient de menționat că, din întreaga populație de pacienți diabetici ai Statelor Unite, ajung să dezvolte nefropatie aproximativ 30-40% din cei cu diabet zaharat tip 1 (2) și între 15 și 50% dintre cei cu diabet zaharat tip 2 (3). La ora actuală prinde tot mai mult contur ipoteza patogenetică conform căreia nefropatia diabetică

se dezvoltă prin acțiunea unui cumul complex de factori metabolici și hemodinamici care se suprapun pe fondul unei predispoziții genetice pentru afectarea renală (4).

Factorii de risc modificabili ai nefropatiei diabetice sunt controlul glicemic, tensiunea arterială, dislipidemia, fumatul și albuminuria. Factorii de risc nemodificabili sunt vârsta, sexul masculin, durata evoluției diabetului, precum și factori familiali, genetici și etnici.

Evoluția nefropatiei diabetice se caracterizează, în principal, prin modificările ratei de excreție urinară a albuminei (REUA) și ale ratei de filtrare glomerulară (RFG).

La persoanele sănătoase, mici cantități de albumină se pot găsi în mod normal în urină; rata de excreție a albuminei urinare variază între 3 și 25 mg/zi, cu o valoare medie de 10 mg/zi. Mai mult de 90% dintre valori sunt sub 20 mg/zi (5,6).

Cea mai precoce dovadă a prezenței nefropatiei diabetice o reprezintă apariția unor niveluri ușor crescute (peste 30 mg/zi sau 20 μg/min) de albumină în urină - micro-

TABELUL I
Clasificarea eliminărilor urinare de albumină (8)

	Normoalbuminurie	Microalbuminurie	Macroalbuminurie
1. Rata de excreție a albuminei (mg/24 ore)	<30	30-300	>300
2. Rata de excreție a albuminei (μg/min)	<20	20-200	>200
3. Concentrația de albumină (mg/l)	<20	20-200	>200
4. Raportul albumină/ creatinină (mg/g)			
Bărbați	<20	20-200	>200
Femei	<30	30-300	>300
5. Raportul albumină/ creatinină (mg/mmol)			
Bărbați	<2,5	2,5-25	>25
Femei	<3,5	3,5-35	>35

albuminuria (tab. I). Prezența microalbuminuriei definește nefropatia diabetică incipientă. În absența unei intervenții specifice, la aproximativ 80% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 care prezintă microalbuminurie REUA crește cu aproximativ 10-20% pe an, ajungându-se la stadiul de nefropatie patentă sau albuminurie clinică (peste 300 mg/24 ore sau 200 μg/min) într-o perioadă de 10-15 ani, în paralel apărând și hipertensiunea. Odată apărută nefropatia patentă, în absența unei intervenții specifice, RFG scade treptat, în decurs de câțiva ani, cu o rată care variază mult de la individ la individ (2-20 ml/min/an). În decurs de 10 ani, la aproximativ 50% dintre pacienții diabetici tip 1 cu nefropatie patentă apare insuficiența renală terminală; la 20 de ani, peste 75% dintre aceștia prezintă boală renală terminală (7).

În ceea ce îi privește pe pacienții cu diabet zaharat tip 2, o mare parte dintre aceștia sunt depistați cu microalbuminurie și nefropatie patentă la scurt timp după diagnosticarea diabetului deoarece, de multe ori, diabetul este prezent cu mulți ani înainte de stabilirea diagnosticului și, totodată, deoarece prezența albuminuriei este mai puțin specifică pentru prezența nefropatiei diabetice. În lipsa unor intervenții

specifice, 20-40% dintre diabeticii tip 2 cu microalbuminurie evoluează către nefropatie patentă dar, la 20 de ani după debutul nefropatiei patente, doar aproximativ 20% vor ajunge la insuficiență renală terminală. Odată ce RFG începe să scadă, rata de declin a acesteia este, și în cazul diabetului tip 2, foarte variabilă de la individ la individ dar, global, nu este diferită la pacienții cu diabet zaharat tip 1 față de cei cu diabet zaharat tip 2. Totuși, riscul crescut de deces prin boală coronariană la vârstnicii cu diabet zaharat tip 2 îi împiedică pe mulți diabetici cu stadii precoce de nefropatie să evolueze către insuficiență renală terminală. Pe măsură ce se dezvoltă tratamentul și intervențiile pentru boala coronariană, se așteaptă ca tot mai mulți pacienți cu diabet zaharat tip 2 să supraviețuiască suficient pentru a ajunge la insuficiență renală.

La pacienții cu diabet zaharat tip 2 microalbuminuria nu este numai un marker al apariției nefropatiei diabetice, ci se află și în strânsă legătură cu afectarea cardiovasculară (9,10). S-a demonstrat că, la acest grup de pacienți, rata de progresie a eliminărilor urinare de albumină este un bun predictor independent al mortalității de cauză cardiovasculară (11,12).

La pacienții cu diabet zaharat tip 1,

evoluția nefropatiei diabetice este bine definită și se pot distinge, după Mogensen, 5 stadii. La diabeticii tip 2, evoluția nefropatiei diabetice este mai puțin bine caracterizată, datorită faptului că debutul bolii nu poate fi precizat cu certitudine și din cauza altor factori care influențează progresia nefropatiei (HTA, vârsta etc.).

STADIALIZAREA NEFROPATIEI DIABETICE

La pacienții cu diabet zaharat tip 1, Mogensen a sugerat în 1983 o clasificare a nefropatiei diabetice în 5 stadii, cu două stadii adiționale care preced microalbuminuria. Această clasificare a fost revizuită în 1999 și în 2000 (13). Aceste stadii sunt:

- **Stadiul I** (hiperfuncție și hipertrofie renală): este caracterizat prin creșterea cu 20-50% a RFG și modificări structurale reprezentate de creșterea dimensiunilor rinichilor și a glomerulilor);

- **Stadiul II** (silențios, normoalbuminuric - REUA <20 μg/min): poate fi diagnosticat numai prin puncție biopsie renală, fiind caracterizat prin îngroșarea membranei bazale glomerulare și expansiune mezangială prin acumularea de matrice extracelulară; RFG se menține crescută.

Primele două stadii ale nefropatiei diabetice sunt, de obicei, clinic „silențioase”, întrucât nici estimarea RFG, nici biopsia renală nu se practică de rutină. Cele două stadii au potențial de reversibilitate, fie spontan, fie - mai ales - prin adoptarea unor măsuri terapeutice.

- **Stadiul III** (nefropatia diabetică incipientă): se caracterizează prin prezența microalbuminuriei (30-300 mg/24 ore sau 20-200 μg/min), care crește cu aproximativ 20% pe an; RFG are încă valori crescute, dar scade cu aproximativ 3-5 ml/min/an, pe măsură ce cresc eliminările urinare de albumină; valorile tensiunii arteriale sunt normale sau ușor crescute (însă în lipsa trata-

mentului ele cresc cu 3 mmHg/an).

- **Stadiul IV** (nefropatia diabetică patentă sau clinic manifestă): caracteristica definitorie a acestui stadiu este apariția proteinuriei clinice: albuminurie peste 300 mg/24 ore sau proteinurie totală peste 500 mg/24 ore, cu tendință de creștere continuă în lipsa tratamentului antihipertensiv; deja majoritatea pacienților prezintă HTA, iar filtratul glomerular scade progresiv, cu 8-12 ml/min/an, ajungându-se în timp la insuficiență renală cronică;

- **Stadiul V** (insuficiență renală cronică terminală) - reprezintă etapa finală de evoluție a nefropatiei diabetice, cu scăderea extremă a filtratului glomerular (sub 10 ml/min), fiind în prezent cea mai frecventă cauză de admitere în programele de substituție renală cronică în SUA și în Europa vestică; din cauza ocluziilor glomerulare și a distrucției nefronilor, eliminarea urinară de albumină poate scădea; tensiunea arterială este constant crescută.

La pacienții cu control metabolic precar, durata de evoluție până în etapa finală este mai scurtă (sub 25 ani), în timp ce la pacienții cu un control metabolic corespunzător durata de evoluție este substanțial mai lungă (depășind uneori 35 ani) (14). Prezența antecedentelor heredo-colaterale de HTA și/sau nefropatie diabetică agravează prognosticul afectării renale la diabetici. Pe de altă parte, prognosticul nefropatiei diabetice poate fi ameliorat printr-un control riguros al glicemiei și al tensiunii arteriale (15).

Dintre mijloacele diagnostice care pot fi utilizate pentru evaluarea afectării renale la pacienții cu diabet zaharat și-au dovedit utilitatea următoarele:

RATA FILTRĂRII GLOMERULARE (RFG)

RFG este cel mai corect evaluată prin clearance-ul inulinic. Valorile normale oscilează între 105-115 ml/min/1,73 m². Se mai

pot folosi clearance-ul EDTA marcat cu crom radioactiv (EDTA - Cr⁵¹) sau clearance-ul Iothalamat-I¹²⁵ (16); ambele dau valori identice cu clearance-ul la inulină. Din cauza costului crescut al acestor metode, filtratul glomerular mai este încă determinat prin clearance-ul creatininei endogene (metoda de 2 ore), sensibil la numeroase și posibile erori de tehnică. Valori mai apropiate de realitate pot fi obținute prin determinarea clearance-ului creatininei endogene, folosind însă urina din 24 de ore. Această tehnică subvaluează hiperfiltrarea și supravaluează valorile scăzute ale RFG (cu circa 10 ml/min, atunci când valorile scad sub 70 ml/min) (17).

Determinarea RFG este valoroasă doar dacă se execută în dinamică și se corelează cu prezența microalbuminuriei. Valorile RFG sunt influențate de gradul echilibrului metabolic, hiperglicemia determinând creșteri tranzitorii ale acesteia. Creșterea RFG cu peste 30% față de valorile normale la debutul diabetului zaharat, cu menținerea crescută a valorilor și după echilibrarea metabolică, este un element predictiv de dezvoltare a microalbuminuriei.

Hiperfiltrarea glomerulară precede apariția microalbuminuriei persistente și s-a sugerat că RFG crescută are un rol patogen în procesul ce duce la nefropatie glomerulară patentă. De aceea, hiperfiltrarea a fost considerată ca fiind primul stadiu în dezvoltarea nefropatiei diabetice (13). Cu toate acestea, mai multe studii au arătat că o parte dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 și hiperfiltrare inițială (peste 125 ml/min/1,73 m²) rămân normoalbuminurici după mai mulți ani de evoluție a diabetului, sugerându-se astfel că o RFG crescută este o condiție necesară, dar nu suficientă pentru apariția nefropatiei diabetice (18). Se pare că pacienții la care se constată o hipertrofie renală persistentă după echilibrarea metabolică și la care declinul RFG este mai rapid sunt cei cu risc crescut de a evolua

spre stadiul de microalbuminurie (19).

În ciuda legăturii evidente între hiperfiltrare și dezvoltarea ulterioară a nefropatiei diabetice, majoritatea centrelor ce se ocupă de pacienții diabetici nu includ evaluarea acestui parametru în practica clinică de rutină, întrucât măsurarea RFG cere mai mult timp și este mai costisitoare comparativ cu măsurarea microalbuminuriei.

Datorită acestui fapt, în ultimii ani a fost propusă folosirea în practica clinică a unor ecuații de calcul al RFG bazate pe valorile creatininei serice, dintre care cele mai cunoscute sunt ecuația MDRD (Modified Diet in Renal Disease), aparținând National Kidney Foundation, și ecuația Cockcroft-Gault (20). Se pare însă că aceste formule, deși valoroase pentru orientarea zilnică a clinicianului, subestimează RFG comparativ cu tehnicile ce utilizează iothalamatul sau cromul radioactiv (21,22). Alți parametri biologici ce par a decela stadii timpurii ale evoluției nefropatiei diabetice, ușurând evaluarea precoce a pacienților diabetici, sunt cystatinul C (23,24) și unele enzime urinare precum N-acetil-b-D-glucosaminidaza, fosfataza alcalină și lactat dehidrogenaza (25).

ELIMINAREA URINARĂ DE PROTEINE

Este important de știut că eliminările urinare de proteine prezintă variații considerabile de la o zi la alta și că frecvent se pot întâlni diferențe de 40-50%, chiar dacă determinările sunt efectuate în condiții standardizate (26). Această variație se întâlnește atât la persoanele sănătoase, cât și la diabetici, reprezentând o proprietate intrinsecă a rinichilor (26).

Mai mulți factori pot determina variații ale cantității de proteine excretate prin urină. Cei mai importanți dintre aceștia sunt (8,27): activitatea fizică intensă, infecțiile tractului urinar, decompensarea diabetului zaharat, valori crescute ale tensiunii arte-

riale, fenomenul „non-dipper” (absența scăderii tensiunii arteriale în timpul nopții), insuficiența cardiacă, infecții acute cu febră și alte afecțiuni acute, tratamentul chirurgical, menstruație sau secreții vaginale, injectarea de aminoacizi dibazici, gentamicină, anestezice, doze mari de insulină, aport lichidian foarte redus, administrare de antiinflamatoare nesteroidiene sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, fumatul.

Modalitățile de recoltare a urinei pentru determinarea eliminărilor urinare de albumină sunt:

- *Recoltarea urinei pe 24 de ore* este considerată „standardul de aur” pentru diagnosticarea microalbuminuriei. La începutul recoltării se golește vezica, după care se adună întreaga cantitate de urină emisă în 24 ore într-un recipient, inclusiv urina emisă la sfârșitul celor 24 de ore. Această modalitate de recoltare a urinei nu este recomandată în screening-ul pentru detectarea microalbuminuriei, având în vedere că este dificil pentru pacient să recolteze urina pe 24 de ore și că nu poate fi eliminat efortul fizic (factor care crește excreția urinară de proteine).

- *Recoltarea urinei într-un anumit interval de timp* (de exemplu la 4 ore sau la 12 ore de la ultima micțiune).

- *Recoltarea urinei nocturne*. Pacientul notează ora ultimei micțiuni de seară și a primei micțiuni de dimineață și colectează toată urina strânsă în vezica urinară peste noapte. În acest fel se elimină efectul efortului fizic asupra eliminărilor de albumină.

- *Recoltarea unui eșantion urinar întâmplător* pentru determinarea microalbuminuriei nu este recomandabilă, deoarece concentrația albuminei variază foarte mult cu volumul urinar.

- *Determinarea raportului albumină/creatinină într-un eșantion urinar întâmplător* evită erorile date de diluarea sau concentrarea urinei, dar investigația poate

fi influențată de efortul fizic efectuat de pacient.

- *Determinarea raportului albumină/creatinină în urina matinală* evită atât erorile determinate de variațiile diurezei, cât și pe cele date de efortul fizic (28). Sensibilitatea metodei variază între 88% și 100% (29,30,31). Există o corelație foarte bună între rezultatele date de această metodă și cele date de recoltarea urinei pe 24 ore. Având în vedere buna corelație cu „standardul de aur” și faptul că este mult mai comod de practicat, această metodă a fost recent recomandată pentru screening-ul tuturor pacienților diabetici. Se recomandă, totuși, ca pacienții să nu efectueze eforturi fizice foarte mari cu 24 de ore înainte de recoltare.

Screening-ul pentru microalbuminurie

Diagnosticul precoce al nefropatiei diabetice, încă din stadiul de microalbuminurie, este esențial pentru surprinderea pacienților diabetici într-o etapă în care intervenția terapeutică promptă și adecvată poate opri progresia leziunilor renale (32). Odată surprinsă în stadiile ulterioare acestuia, boala renală diabetică progresează inexorabil spre etapa de insuficiență renală cronică, tratamentul putând doar încetini viteza acestui proces.

Studiile epidemiologice au demonstrat că pacienții cu diabet zaharat tip 1 prezintă foarte rar microalbuminurie înainte de pubertate sau în primii 5 ani de la debutul bolii. Pacienții cu diabet zaharat tip 2 pot prezenta microalbuminurie încă de la diagnosticarea diabetului. De aceea, din punct de vedere al raportului cost/eficiență, screening-ul pentru microalbuminurie se recomandă a se face anual începând de la:

- pubertate sau după 5 ani de la debutul diabetului zaharat în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 1;

- diagnosticarea diabetului zaharat tip 2, după ce s-a realizat echilibrul glicemic și s-a exclus proteinuria „clinică” (16).

Din cauza variațiilor intraindividuale mari pot apare frecvent creșteri tranzitorii ale eliminărilor urinare de albumină în domeniul „microalbuminuric”. De aceea, pentru evaluarea pacienților sunt necesare cel puțin trei determinări în decurs de 3-6 luni. Microalbuminuria persistentă este confirmată atunci când cel puțin două din trei determinări consecutive arată valori între 20 și 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (16). Comitetele de experți recomandă screening-ul anual pentru microalbuminurie prin determinarea raportului albumină/creatinină în urina matinală (33,34) sau într-un eșantion urinar din oricare moment al zilei (16,34) sau prin determinarea albuminei în urina recoltată într-un anumit interval de timp (35). O alternativă la determinările de laborator o reprezintă bandelele urinare ce determină semicantitativ albumina urinară (16). Dacă testul de screening este pozitiv, se recomandă confirmarea prezenței microalbuminuriei în urina recoltată într-un interval de timp bine determinat (33,34,35). Modalitatea de screening depinde de preferința medicului, de complianța pacientului și de disponibilitățile laboratorului.

PUNCȚIA BIOPSIE RENALĂ

Biopsia renală nu este necesară decât în eventualitatea în care avem argumente puternice de excludere a nefropatiei diabetice la un pacient diabetic cu proteinurie. Modificările morfopatologice apar încă din stadiul II de nefropatie și constau în trei tipuri de leziuni: difuze, nodulare și exsudative.

Leziunile difuze se întâlnesc cel mai frecvent și constau într-o lărgire uniformă a regiunilor mezangiale, care au fost descrise ca niște prelungiri digitiforme ce pornesc din hilul glomerular spre periferia acestuia. Gradul expansiunii mezangiale crește progresiv în evoluție, făcând cu timpul trecerea spre formele nodulare. Un aspect precoce specific, asociat cu expansiunea

mezangială este îngroșarea membranei bazale glomerulare, prin depunerea de material matriceal.

Leziunile nodulare. Distincția dintre leziunile difuze și cele nodulare este oarecum arbitrară; în cursul evoluției nefropatiei diabetice, unele regiuni ale mezangiului periferic devin mai proeminente, căpătând aspect nodular. Nodulii sunt distribuiți în formă de potcoavă la periferia glomerulilor, de regulă existând 2-3 astfel de noduli într-un glomerul (36). Centrul nodulilor este de obicei acelular; la periferia nodulilor se observă unul sau mai multe straturi de celule mezangiale, iar în jurul lor se găsește o coroană de capilare dilatate (37).

Leziunile exsudative constau în apariția unor depozite hialine formate din material proteic și lipidic; în funcție de formă și de localizare, au fost descrise: dopurile fibrinoide, picăturile capsulare și hialinoza arteriolară.

Leziunile difuze sunt complet nespecifice, acestea fiind descrise și la pacienții hipertensivi sau la pacienții vârstnici fără diabet. Leziunile exsudative sunt mai frecvente la diabetici comparativ cu nediabeticii; cu toate acestea au fost descrise și la non-diabetici (38); același lucru se poate afirma și despre leziunile nodulare (39), deși acestea au fost mult timp privite ca fiind patognomone pentru diabetul zaharat.

Leziunile difuze pot fi evidențiate după aproximativ 5 ani de evoluție a diabetului zaharat (39), pe când pentru apariția nodulilor glomerulari și a leziunilor exsudative sunt necesari cel puțin 15 ani.

Stadiul avansat al ND este caracterizat printr-un spectru larg al leziunilor, de la glomeruli complet sclerozați până la alții cu aspect cvasi-normal, adesea hipertrofiați și cu hiperplazie mezangială. Proporția glomerulilor complet sclerozați crește direct proporțional cu durata diabetului.

Biopsia renală ajută la diferențierea ND de alte afecțiuni precum glomerulonefritele cronice (40), pielonefritele cronice (41) sau afecțiunile vasculare renale. În unele situații însă, nici chiar biopsia renală nu permite distincția dintre ND și unele boli glomerulare nediabetice (glomerulonefrita mezangioproliferativă, nefropatia cu leziuni minime etc.).

Biopsia renală este indicată în situațiile în care, la un pacient diabetic cu proteinurie, suspiciunea o afectare renală de altă cauză decât diabetul (42). Boala renală *non-diabetică* este sugerată în următoarele situații:

- Debutul proteinuriei la mai puțin de 10 ani sau la mai mult de 20 de ani de la diagnosticarea diabetului tip 1;
- Debutul acut al afectării renale; ND este o afecțiune lent progresivă, caracterizată prin creșterea excreției proteice și a concentrației creatininei în decurs de ani;
- O rată de filtrare normală sau scăzută în momentul când apare microalbuminuria;
- O cantitate mare de albumină în urină de la debut (în ND eliminările de albumină cresc treptat);
- Prezența în cantitate mare în urină a globulinelor (β_2 microglobulina etc.) alături de albumină;
- În diabetul zaharat tip 1, absența retinopatiei diabetice; retinopia este aproape invariabil prezentă la diabeticii tip 1 cu proteinurie de origine diabetică. În diabetul zaharat tip 2, absența retinopatiei nu exclude ND, care rămâne cel mai pro-

tabil diagnostic;

- Prezența unui sediment urinar activ, conținând hematii și cilindri celulari;
- Evidențe clinice sau biochimice ale unei afecțiuni sistemice.

CONCLUZII

Nefropatia diabetică este o complicație microvasculară severă și invalidantă a diabetului zaharat.

Singura posibilitate de a opri evoluția acesteia este depistarea ei precoce, în stadii subclinice.

Simptomele și semnele clinice, precum și investigațiile paraclinice uzuale nu pot stabili diagnosticul decât în stadii tardive, când evoluția este ireversibilă și inexorabilă către agravare.

Singurele metode care ar putea diagnostica ND într-un stadiu reversibil sunt determinarea ratei de filtrare glomerulară și a microalbuminuriei.

Screening-ul pentru depistarea precoce a ND se face prin determinarea *anuală* a microalbuminuriei începând de la pubertate sau de la 5 ani de la debutul diabetului tip 1 și chiar din momentul diagnosticării în cazul diabetului tip 2.

Cea mai indicată metodă de screening pentru evaluarea eliminărilor urinare de albumină este determinarea raportului albumină/creatinină într-un eșantion urinar matinal.

Având în vedere evoluția frecventă către insuficiență renală terminală și costurile mari ale îngrijirii pacienților renali terminali se impune depistarea precoce a ND la toată populația diabetică.

BIBLIOGRAFIE

1. Rossing P. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. *Diabetologia* 2006; 49: 11-19.
2. DeFronzo RA. Diabetic Nephropathy. In: Inzucchi S, Porte D, Sherwin RS, Baron A, editors. *The Diabetes Mellitus Manual. A primary care companion to Ellenberg and Rifkin's*, 6th edition. New York: McGraw-Hill, 2005, 325-346.

3. Daniels BS, Goetz FC. Diabetes and the Kidney. In: Davidson JK, editor. *Clinical Diabetes Mellitus – A Problem-Oriented Approach*, 2nd edition. Thieme Medical Publishers Inc., New York, 1991, 445.
4. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S30-S33.
5. Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Deckert T et al. Microalbuminuria: An important diagnostic tool. *J Diabetes Comp* 1994; 8: 137-145.
6. Mogensen CE. Introduction: Nature of microalbuminuria, proteinuria and progressive renal disease. *J Diabetes Comp* 1995; 9: 2-6.
7. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy—a review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc* 2004; 96(11): 1445-1454.
8. Ganz M, Proetzsch R, Hasslacher C. Screening for and diagnosis of incipient diabetic nephropathy in diabetes. In: Hasslacher C, editor. *Diabetic Nephropathy*. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd, 2001, 117-127.
9. Lane JT. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular and renal risk in type 2 diabetes mellitus: a temporal perspective. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286 (3): F442-450.
10. Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2006 Jun; 47 (6): 927-946.
11. Spoelstra-de Man AM, Brouwer CB, Stehouwer CD et al. Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001; 24: 2097-2101.
12. Krimholtz MJ, Karalliedde J, Thomas S, Bilous R, Viberti G. Targeting albumin excretion rate in the treatment of the hypertensive diabetic patient with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S42-S47.
13. Mogensen CE. Definition of diabetic renal disease in insulin dependent diabetes mellitus, based on renal function tests. In: Mogensen CE, editor. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, 5-th ed. Boston: Kluwer Academic Publisher, 2000, 13-29.
14. Ionescu-Tîrgoviște C. Nefropatia diabetică. In: *Diabetologie modernă*, București: Editura Tehnică, 1997, 285-294.
15. Gaede P, Vedel P, Parving HH et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
16. Gross JL, DeAzevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 176-188.
17. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838.
18. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy – an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992; 41: 822-828.
19. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (9): 2620-2625.
20. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-147.
21. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1051-1060.
22. Rossing P, Rossing K, Gaede P, Pedersen O, Parving HH. Monitoring kidney function in type 2 diabetic patients with incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1024-1030.
23. Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G. Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy. *J Intern Med* 2004; 256 (6): 510-518.
24. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (5): 1404-1412.
25. Uslu S, Efe B, Alatas O et al. Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients. *J Nephrol* 2005; 18 (5): 559-567.
26. Rowe DJF, Dawney A, Watts GF. Microalbuminuria in diabetes mellitus: Review and recommendations for the measurement of albumin in urine. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 297-312.
27. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18: 572-581.
28. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria: receiver operating characteristics curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999; 22: 307-313.
29. Connell SJ, Hollis S, Tieszen KL et al. Gender and the clinical usefulness of the albumin: creatinine ratio. *Diabet Med* 1994; 11: 32-36.
30. Shield JP, Hunt LP, Baum JD et al. Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: which method? *Arch Dis Child* 1995; 72: 524-525.
31. Wiegmann TB, Chonko AM, Barnard MJ et al. Comparison of albumin excretion rate obtained with different times of collection. *Diabetes Care* 1990; 13: 864-871.
32. Kramer H. Screening for kidney disease in adults with diabetes and prediabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14 (3): 249-252.
33. Viberti G, Mogensen CE, Passa P et al. St Vincent Declaration, 1994: guidelines for the prevention of diabetic renal failure. In: Mogensen CE, editor. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, 2nd ed. Boston: Kluwer Academic, 1994, 515-527.
34. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 107-112.
35. Jerums G, Cooper M, Gilbert R et al. Microalbuminuria in diabetes. *Med J Aust* 1994; 161: 265-268.
36. Sandison A, Newbold KM, Howie AJ et al. Evidence for unique distribution of Kimmelstiel-Wilson nodules in the glomeruli. *Diabetes* 1992; 41: 952-955.
37. Stout LC, Kumar S, Whorton EB. Focal mesangiolysis and the pathogenesis of the Kimmelstiel-Wilson nodule. *Hum Pathol* 1993; 24: 77-89.
38. Stout LC, Kumar S, Whorton EB. Insudative lesions: their pathogenesis and association with glomerular obsolescence in diabetes. A dynamic hypothesis based on single views of advancing human diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 1994; 25: 1213-1227.
39. Osterby R, Gundersen HJC, Nyberg G et al. Advanced diabetic glomerulopathy. Quantitative structural characterization of nonoccluded glomeruli. *Diabetes* 1987; 36: 612-619.
40. Olsen M, Mogensen CE. How often is type 2 diabetes mellitus complicated with non-diabetic renal disease? A material of renal biopsies and an analysis of the literature. *Diabetologia* 1996; 39: 1638-1645.
41. Olsen S. Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetics – a dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 13: 1846-1849.
42. Bergner R, Lenz T, Henrich DM, Hoffmann M, Uppenkamp M. Proteinuria in diabetic patients – is it always diabetic nephropathy? *Kidney Blood Press Res* 2006; 29 (1): 48-53.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ POSTOPERATORIE LA PACIENȚII CU INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ CARDIO-VASCULARĂ STUDIU PROSPECTIV

V.L. Drug¹, Gr. Tinică², L. Vornicu¹, V. Diaconescu², L. Colar², Al. Ciucu², Cristina Cijevschi Prelipcean¹, C. Mihai¹, C. Bugioeanu¹, S. Olteanu³, C. Stanciu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

3 Catedra de Sănătate Publică

2 Institutul de Boli Cardiovasculare Iași

POSTOPERATIVE UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR SURGERY (Abstract): Patients with cardio-vascular surgery are at risk for upper digestive bleeding due to several factors. **Aim:** To determine the utility of medication and endoscopy in preventing gastrointestinal bleeding (GB) after cardiovascular surgery. **Material and method:** 79 patients (60 males and 19 women, mean age 61 ± 16.1 years) were prospectively included in the study from the 850 patients operated in the period 2004 – 2006. Inclusion criteria were: patients with digestive symptoms (dyspepsia) and with risk for GB (personal history of peptic ulcer, gastritis, esophagitis, hiatus hernia, gastric cancer, gastric surgery and GB). All patients with symptoms and partially patients with risk were evaluated by endoscopy. Patients received standard medication for prevention of GB. **Results:** Prophylactic medication was partially efficient in GB prophylaxis vs. no prophylaxis (7% vs. 11% $p < 0.05$). Patients with endoscopy examination before surgery had significantly lower incidence of bleeding (6.6% vs. 10.9%, $p < 0.05$). **Conclusions:** Gastrointestinal bleeding may occur despite prophylactic medication. Gastrointestinal endoscopy prior surgery may be useful in preventing the bleeding. **Key words:** GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, DIGESTIVE BLEEDING, CARDIAC SURGERY

Intervențiile chirurgicale cardiovasculare se efectuează în general la persoane în vârstă ce pot prezenta frecvent o patologie diversă, inclusiv din sfera digestivă. Complicațiile gastrointestinale sunt complicații rare (0,3% -3%) dar pot fi severe (1,2,3). Intervenții cardio-vasculare reprezintă, prin modificările circulației sanguine pe care le induc și asocierea eventuală a circulației extracorporeale, un risc pentru apariția afecțiunilor digestive cu potențial hemoragic (gastroduodenită hemoragică, ulcer peptic). Debitul cardiac scăzut poate induce vasoconstricție mediată simpatic și prin hipo-

perfuzia din teritoriul splanhnic poate induce ischemie mucoasă și sindrom de necroză gastrointestinală focală acută. Acești bolnavi necesită frecvent administrarea unei medicații anticoagulante și/sau antiagregante cu potențial hemoragic (3).

Pacienții ce urmează a fi supuși unei intervenții cardio-vasculare nu beneficiază în prezent de un protocol fundamentat pe dovezi pentru prevenirea complicațiilor hemoragice digestive. În funcție de parametri empirici, posibilitățile locale, prezența simptomatologiei digestive sau a antecedentelor digestive semnificative (hemoragie di-

gestivă superioară - HDS), ulcer peptic, gastroduodenită, bolnavilor li se efectuează sau nu endoscopie digestivă primesc sau nu tratament profilactic cu inhibitori de pompă de protoni, medicație anti H_2 sau protectoare ale mucoasei gastrice (sucralfat) (4).

SCOP

Scopul studiului a fost evaluarea eficienței profilaxiei medicamentoase și utilității endoscopiei digestive preoperatorii în prevenirea sângerării gastrointestinale postoperator în chirurgia cardio-vasculară.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada noiembrie 2004 – aprilie 2006, la Institutul de Boli Cardiovasculare Iași 850 de pacienți supuși unor intervenții chirurgicale cardiovasculare. Pe baza unui studiu pilot s-a considerat că pacienții cu un risc crescut pentru hemoragie digestivă superioară sunt reprezentați de bolnavii cu: a) simptome digestive (durere epigastrică) și b) antecedente de boli digestive cu risc pentru hemoragie digestivă superioară (ulcer gastric, ulcer duodenal, gastroduodenită, esofagită, hernie hiatală, cancer gastric, intervenții chirurgicale gastrice, antecedente de HDS). Existența acestor factori de risc au constituit criteriile de includere în studiu.

Lotul de bolnavi a fost reprezentat 79 de persoane, 19 femei (24,05%) și 60 bărbați (75,95%) cu vârste cuprinse între 26 și 88 de ani, vârsta medie $61 \pm 16,1$ ani.

Designul studiului a fost prospectiv, descriptiv, urmărindu-se apariția postoperatorie a hemoragiei digestive superioare (hematemeza, melena), precum și evaluarea severității sângerării digestive (apariția anemiei, necesitatea intervenției chirurgicale pentru oprirea sângerării, decesul).

Toți subiecții au primit profilactic, postoperator medicație anti H_2 sau sucralfat în doze standard iar cei cu istoric de ulcer peptic un inhibitor de pompă de protoni

(omeprazol, pantoprazol).

Pacienților simptomatici li s-a efectuat endoscopie digestivă superioară cu excepția celor ce au prezentat contraindicații pentru endoscopie digestivă (șoc, infarct miocardic acut, dispnee severă cu hipoxemie) precum și celor ce nu și-au dat consimțământul. De asemenea, la o mică parte (10 bolnavi – 14%) din bolnavii asimptomatici s-a considerat utilă efectuarea unei endoscopii digestive și au fost explorați preoperator.

Analiza statistică s-a făcut folosind testul chi pătrat. O valoare $p < 0,05$ s-a considerat semnificativă statistic.

REZULTATE

Lotul studiat a cuprins 69 bolnavi asimptomatici cu antecedente digestive semnificative (ulcer peptic, esofagită de reflux, gastroduodenită, hernie hiatală, intervenție chirurgicală gastrică, hemoragie digestivă superioară, cancer gastric) precum și 10 bolnavi cu simptomatici (durere epigastrică).

Dintre pacienții asimptomatici, 40 bolnavi (57,97%) au prezentat antecedente ulcer duodenal, 16 bolnavi (23,19%) intervenții chirurgicale gastrice, 13 bolnavi (18,84%) ulcer gastric, 13 bolnavi (18,84%) hemoragie digestivă superioară, 10 bolnavi (14,5%) gastroduodenită, 3 bolnavi (4,35%) hernie hiatală, 2 bolnavi (2,9%) esofagită de reflux și un bolnav (1,45%) antecedente de cancer gastric (fig. 1).

Preoperator

Înainte de intervenția chirurgicală, 64 bolnavi (80%) nu au primit nici o medicație de protecție gastrică, 2 bolnavi (3%) au primit antagoniști de receptori H_2 , 11 bolnavi (14%) IPP iar 2 bolnavi (3%) numai protectoare gastrice (sucralfat).

Dintre cei 10 pacienți simptomatici, după tratarea cauzei simptomelor digestive, doar 2 bolnavi nu au primit nici un fel de medicație de protecție gastrică, pe când dintre pacienții asimptomatici dar cu antecedente digestive 62 (90%) nu au primit o astfel de

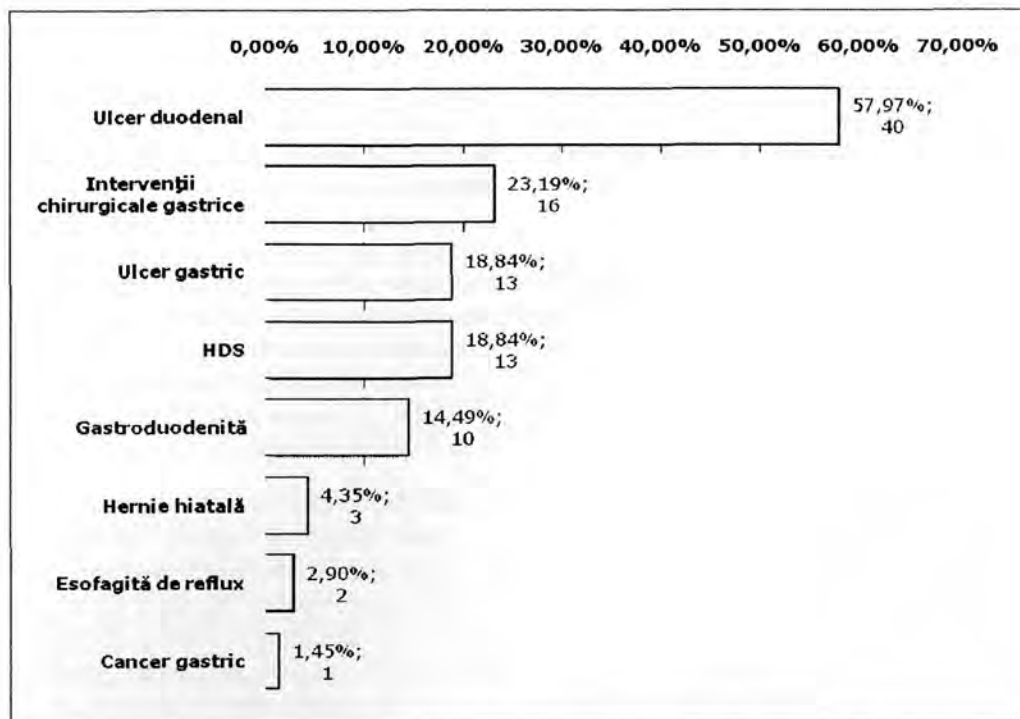


Fig. 1. Distribuția pacienților asimptomatici în funcție de antecedente

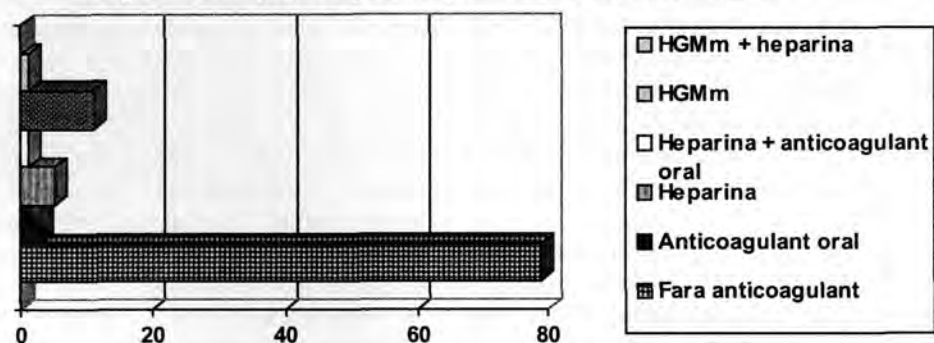


Fig. 2. Tratamentul anticoagulant în perioada preoperatorie

medicație.

Preoperator 62 pacienți (79%) nu au primit nici un tratament anticoagulant, 4 bolnavi (5%) au primit heparină, 9 pacienți (11%) au primit heparină cu greutate moleculară mică (HGMm), 2 bolnavi (3%) au primit anticoagulant oral, un pacient (1%) a primit heparină și HGMm, iar unul (1%) HGMm și anticoagulant oral (fig. 2).

Un număr de 54 pacienți (69%) nu au primit, preoperator, nici un tratament antiagregant, 16 bolnavi (20%) au primit aspenter, 4 bolnavi (5%) - plavix (clopidogrel), iar 5 bolnavi (6%) au primit aspenter asociat cu plavix (fig. 3).

Pacienților simptomatici li s-au efectuat endoscopie digestivă preoperator. Nici unul din acești bolnavi nu a necesitat examen

Hemoragia superioară digestivă postoperatorie

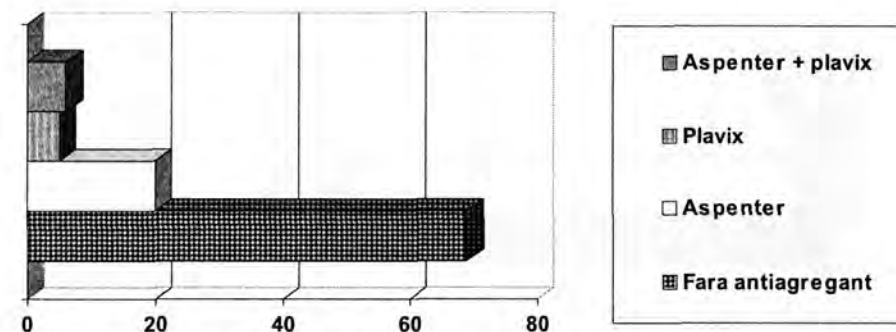


Fig. 3. Tratamentul antiagregant preoperator

endoscopic în perioada postoperatorie și nu au prezentat hemoragie digestivă postoperator. Leziunile descrise endoscopic au fost: esofagită, gastrită, un pacient a prezentat ulcer gastric, doi bolnavi ulcer duodenal, iar unul a prezentat aspect endoscopic normal.

Endoscopia digestivă s-a efectuat la un număr redus din bolnavii asimptomatici cu antecedente digestive semnificative: 10 (14%). Dintre pacienții asimptomatici explorați endoscopic, 3 bolnavi au prezentat esofagită de reflux, 3 bolnavi au avut un aspect normal, 2 bolnavi: gastrită congestivă și câte un bolnav: hernie hiatală, ulcer duodenal și gastrită congestivă, ulcer gastric și esofagită de reflux, esofagită de reflux, hernie hiatală și gastroduodenită.

Post-operator

Din cei 79 de pacienți luați în studiu, 20 de bolnavi (24%) nu au primit nici un

tratament anticoagulant, 3 bolnavi (4%) au primit doar heparină, 20 bolnavi (25%) heparină cu greutate moleculară mică (HGMm), 2 bolnavi (3%) un anticoagulant oral, 6 bolnavi (5%) heparină și HGMm, 10 bolnavi (13%) heparină și un anticoagulant oral, 4 bolnavi (4%) HGMm și anticoagulant oral, iar 14 pacienți (18%) primit heparină, HGMm și un anticoagulant oral (fig. 4).

Postoperator 38 dintre pacienții studiați (48%) nu au primit nici un tratament antiagregant, 36 (46%) au primit aspenter, doar unul (1%) a primit plavix, iar 4 bolnavi (5%) au primit aspenter asociat cu plavix (fig. 5).

În perioada postoperatorie, 8 bolnavi (10%) dintre pacienții studiați nu au primit nici un fel de medicație de protecție gastrică, 10 bolnavi (13%) au primit antagoniști H_2 , 29 bolnavi (42%) au primit inhi-

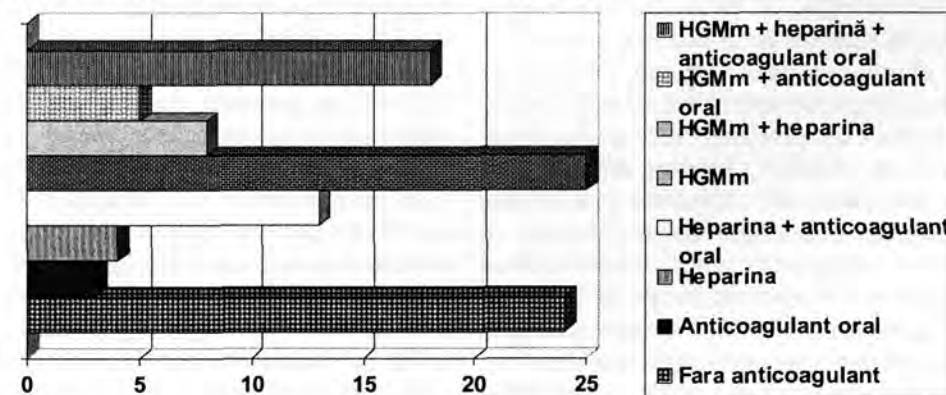


Fig. 4. Tratamentul anticoagulant postoperator

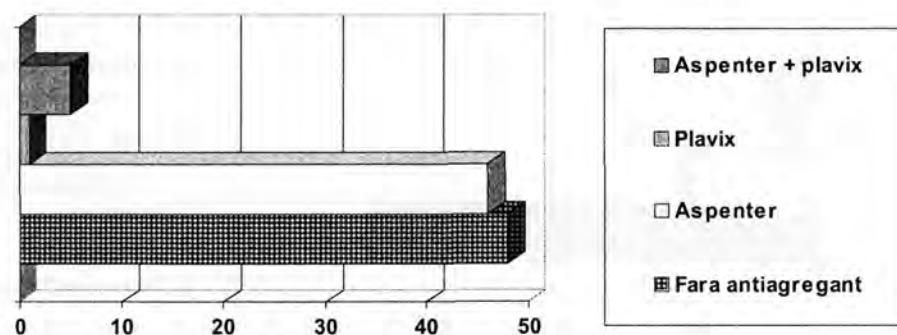


Fig. 5. Tratamentul antiagregant postoperator

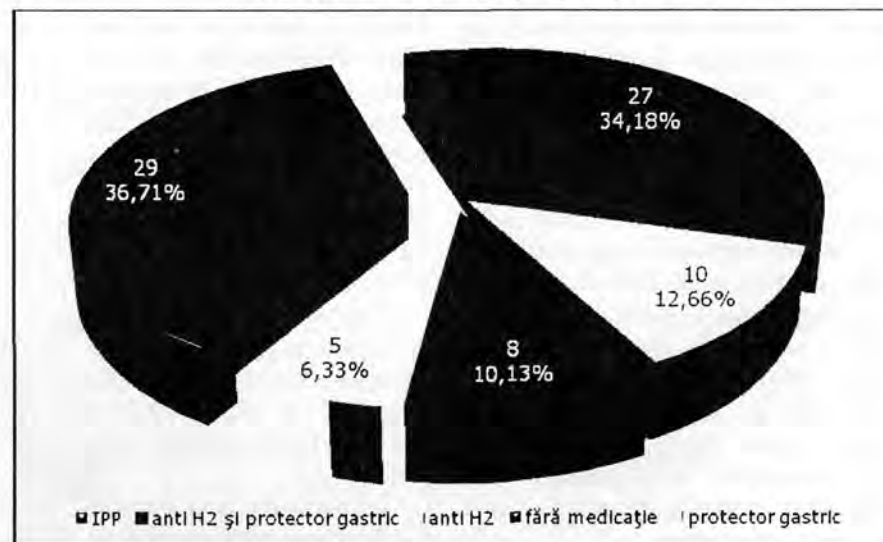


Fig. 6. Tratamentul de protecție gastrică în perioada postoperatorie

bitori de pompă de protoni (IPP), 5 bolnavi (6%) sucralfat, 27 bolnavi (34%) antagoniști de receptor H_2 și sucralfat (fig. 6).

Dintre pacienții studiați, 8 bolnavi (10,13%) au prezentat HDS. Dintre aceștia, 6 bolnavi au prezentat melenă, iar 2 pacienți au prezentat sângerare digestivă inaparentă clinic dar obiectivată prin anemie și examen endoscopic. Doi din bolnavii cu hemoragie digestivă superioară (melenă) au necesitat intervenție chirurgicală în urgență. La acești pacienți s-a înregistrat decesul post-operator datorită complicației digestive. Dintre pacienții la care HDS s-a manifestat prin melenă, 2 au necesitat intervenție chi-

rurgicală în urgență pentru oprirea sângerării, iar alți 2 au decedat.

La pacienții ce au primit preoperator tratament de protecție gastrică, 7% dintre bolnavi au prezentat postoperator hemoragie digestivă superioară, comparativ cu 11% dintre cei care nu au primit protectoare gastrice preoperator ($p < 0,05$) (fig. 7).

Dintre pacienții care au fost investigați prin endoscopie digestivă superioară preoperator, numai unul (6,6%) a dezvoltat postoperator hemoragie digestivă superioară, iar dintre cei ce nu au fost investigați endoscopic preoperator, 7 (10,9%) au prezentat HDS.

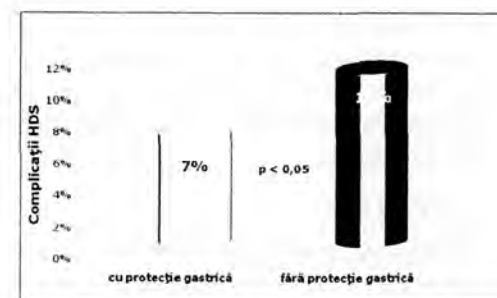


Fig. 7. Incidența HDS în funcție de administrarea medicației pentru protecția gastrică

DISCUȚII

Lotul studiat a cuprins preponderent pacienți cu antecedente digestive, bolnavii cu simptomatologie digestivă nefiind mai frecvent întâlniți la pacienții studiați ca în populația generală echivalentă demografică (5). Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost bărbați (76%) cu vârstă înaintată (vârstă medie de 61 de ani), cei mai mulți dintre ei încadrându-se în grupa 61-65 de ani, grupa de vârstă la care afecțiunile cardio-vasculare sunt mai frecvente. Bolnavii incluși au fost supuși la diferite intervenții chirurgicale cardiace sau vasculare, literatura de specialitate sugerând că riscul pentru hemoragia digestivă este comparabil (6).

Deși un studiu multivariant precedent a considerat că factorii de risc pentru complicații gastrointestinale sunt următoarele: vârsta > 70 de ani, durata by-pass-ului cardiopulmonar, nevoia de transfuzii sanguine, reoperarea, afectarea triplă coronară, clasa IV NYHA, boala vasculară periferică, am considerat pe baza unui studiu pilot că bolnavii cu simptome digestive și cei cu afecțiuni gastrointestinale peptice sunt pacienți cu risc crescut (3).

Antecedentele digestive cel mai frecvent întâlnite la bolnavi au fost cele de ulcer duodenal și stomac operat pentru ulcer peptic. O carență a studiului este că nu s-a putut evalua incidența infecției cu *Helicobacter pylori* la bolnavii incluși în studiu și nici nu s-a avut în vedere pe parcursul

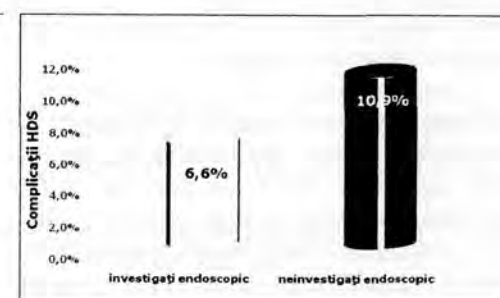


Fig. 8. Incidența HDS în funcție de utilizarea evaluării endoscopice în preoperator

studiului eradicarea infecției. Explicația este că, având în vedere afecțiunea cardiovasculară concomitentă severă și specificul cardiologic al instituției, testarea infecției nu este rutinieră.

Preoperator bolnavii simptomatici au fost în mare majoritate (cu excepția urgențelor) investigați endoscopic și au primit tratament corespunzător. În consecință, postoperator nici un bolnav nu a prezentat HDS.

În preoperator, medicație de protecție gastrică au primit 80% dintre pacienții simptomatici și numai 10% dintre cei asimptomatici. Postoperator însă tratament de protecție gastrică au primit majoritatea pacienților, atât simptomatici cât și asimptomatici. Preoperator, majoritatea pacienților (79%) nu au primit tratament anticoagulant și nici tratament antiagregant (69%), în schimb postoperator cei mai mulți pacienți (76%) au necesitat tratament anticoagulant sau antiagregant (54%).

Dintre pacienții studiați, opt bolnavi (10,13%) au prezentat HDS postoperator. Această complicație la pacienții operați cardiovascular este o complicație gravă. Doi bolnavi au necesitat efectuarea unei intervenții chirurgicale în urgență și amândoi au decedat.

Cei mai mulți pacienți (90%) au primit postoperator tratament de protecție gastrică (antagoniști de receptor H_2 , IPP, sucralfat). Cu toate acestea, 11% dintre ei au dezvoltat HDS. În concluzie schema profilactică nu

garantează evitarea cu desăvârșire a accidentelor hemoragice digestive.

Dintre pacienții ce au fost explorați endoscopic preoperator numai 6,6% a dezvoltat HDS, iar dintre cei ce nu au fost explorați endoscopic 10,9% au dezvoltat astfel de complicații. Acest lucru sugerează utilitatea explorării endoscopice preoperatorie atât la bolnavii simptomatici cât și la cei cu antecedente digestive semnificate. Mai mult decât atât, date din literatură sugerează utilitatea endoscopiei digestive în evaluarea preoperatorie a tuturor bolnavilor (7). Dintre pacienții simptomatici nici unul nu a dezvoltat HDS, iar dintre cei asimptomatici dar cu antecedente digestive 12% au dezvoltat astfel de complicații. Acest lucru se poate datora faptului că o mare parte

dintre pacienții simptomatici au fost investigați endoscopic, li s-a putut aprecia corespunzător riscul de HDS și au primit un tratament în concordanță cu leziunile digestive descoperite.

CONCLUZII

Utilizarea medicației antisecretoare sau de protecție a mucoasei gastrice nu conferă o protecție absolută pentru hemoragia digestivă superioară. Endoscopia digestivă superioară pare utilă în evaluarea preoperatorie în chirurgia cardio-vasculară pentru bolnavii cu sindrom dispeptic sau cu antecedente digestive semnificate. Bolnavii care au fost explorați endoscopic preoperator au prezentat un risc mai mic de hemoragie digestivă.

BIBLIOGRAFIE

1. Perugini RA, Orr RK, Porter D, Dumas EM, Maini BS. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1447 cardiac surgery patients. *Arch Surg* 1997; 132: 352-357.
2. Lazar HL, Hudson H, McCann J et al. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 341-344.
3. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL et al. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2000; 27: 93-99.
4. Bojar RM, Warner KG. *Manual of Perioperative Care in Cardiac Surgery*. 3rd ed. Blackwell Science, 1999.
5. Tack J, Talley NJ, Camilleri M et al. Functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2006; 130: 1466-1479.
6. *** Upper gastrointestinal haemorrhage following cardiac surgery: a comparative study with vascular surgery patients from a single centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (2): 191-194.
7. Vrsansky D, Valach B, Beer I, Pekar F. Should fiber gastroscopy be standard in preoperative examination for cardiac surgery? *Rozhl Chir* 2003; 82 (3): 170-176.

INTERRELAȚII ÎNTRE NIVELELE PLASMATICE ALE ENDOTELINEI-1 ȘI REMODELAREA CARDIACĂ ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Liliana Slătineanu, Viviana Aursulesei, A. Petriș, Georgeta Datcu, M.D. Datcu
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica I Medicală Cardiologică

INTERRELATIONS BETWEEN THE PLASMATIC LEVEL OF ENDOTHELIN-1 AND HEART REMODELATION IN DILATATIVE CARDIOMIOPATHY (Abstract): The link between plasma level of endothelin-1 (ET-1) and heart failure has been established. This study demonstrate the role of endothelin-1 in progression of morphological and haemodynamic alteration of heart in patients with dilatative cardiomyopathy. **Materials and Methods:** We included 71 patients with dilatative cardiomyopathy (ischemic and/or alcoholic) - 36 men (50.7%) and 35 women (49.3%). We excluded patients who suffered from chronic renal failure, malignancies, systemic autoimmune disorders, liver cirrhosis. The echocardiography evaluated the chambers dimensions, valvular regurgitations, ejection and shortening fraction, systolic pulmonary artery pressure, cardiac output. All patients were assessed with endothelin-1 and usual hematological and biochemical tests, chest X-ray and electrocardiogram. **Results:** The plasma level of endothelin-1 was increased of all patients (5.2775 ± 2.65 fmol/ml). The value of ET-1 was associated with NYHA class of congestive heart failure ($p < 0.000002$). All patients were ejection fraction low ($< 40\%$) and it was strongly associated with high level of plasma ET-1 ($p < 0.001$). The shortening fraction was very low at 87,32% of patients (value was between 5% and 15%) and the relation with ET-1 was significantly ($r = -0.3911$, $p = 0.001$). The same relation was between ET-1 and teledystolic and telesystolic left ventricular volume ($p = 0.026$, respectively, $p = 0.001$), regional kinetics alteration ($p = 0.023$), systolic pulmonary arterial pressure ($p = 0.0001$, $r = 0.71$) and cardiac output ($p = 0.0234$). **Conclusions:** The plasma level of endothelin-1 is high at all patients with dilatative cardiomyopathy. Functional and morphological heart alterations are tightly connected to the changes of the endothelinic system. **Key words:** ENDOTHELIN, HEART REMODELATION, DILATATIVE CARDIOMIOPATHY, HAEMODYNAMIC

Descoperirile mai ales din ultimii 15 ani au certificat rolul central jucat de endotelina-1 în patogeniza insuficienței cardiace cronice. Această afirmație este justificată nu numai de faptul că ET-1 este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare naturală cunoscută până în prezent ci și de faptul că întreg sistemul endotelinic este *up-regulated* în ICC (1). Pe lângă aceasta, ET-1 prezintă multiple alte acțiuni, incluzând medierea hipertrofiei și fibrozei miocardice

(2,3) și vasculare (3,4,5,6,7), potențează efectele altor neurohormoni și acționează ca o substanță proaritmice (8,9,10).

ET-1 determină la nivel cardiac: creșterea contractilității miocardice (4,6,8) dar și efect inotrop negativ (6); vasoconstricție coronariană (4,6,11,12); hipertrofia cardiomiocitelor (6,9,10,13); crește riscul de aritmii ventriculare prin alte mecanisme decât ischemia miocardică, unul dintre acestea fiind concentrația mare de ET1 din lichid

dul pericardic la pacienții cu ICC care este direct corelată cu riscul de apariție și gravitatea aritmiilor (14,15).

Toate la un loc justifică interesul de care se bucură studierea efectelor acestei proteine asupra cordului și vaselor, mai ales în condiții patologice.

Plecând de la datele din literatură am efectuat o serie de evaluări clinice și hemodinamice ale pacienților cu cardiomiopatie dilatativă funcție de valoarea ET-1.

MATERIAL ȘI METODA

În studiu am inclus 71 de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă ischemică și/sau etanolică. Toți pacienții au avut fracție de ejeție a ventriculului stâng (FE) sub 40% și au fost informați asupra procedurilor ce urmează a fi efectuate. Au fost excluși pacienții cu cardiopatii congenitale, valvulopatii, ciroză hepatică, insuficiență renală cronică, colagenoze, neoplazii (datorită modificărilor existente la nivelul sistemului endotelinic în aceste afecțiuni).

Lotul de pacienți studiat a cuprins 36 bărbați (50,7%) și 35 femei (49,3%) cu vârsta medie de 72,07 ani ($72,8 \pm 5$ ani la bărbați și $71,31 \pm 7$ ani la femei). Au fost luate în evidență următoarele date anamnestice: hipertensiunea arterială, angina pectorală, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, diabetul zaharat. Am constatat o preponderență la femei față de bărbați a istoricului de hipertensiune arterială (23,94%, versus 12,68%), angină pectorală (7,14% versus 5,63%) și diabet zaharat (12,68%, versus 4,34%). În schimb, istoricul de infarct miocardic a predominat clar în sublotul de bărbați (11,27%, versus 2,8%).

Toți pacienții incluși în lot au fost încadrați în clasa NYHA II – IV de insuficiență cardiacă cronică (ICC):

- 39 (54,93%) pacienți cu ICC clasa II NYHA;
- 24 (33,80%) pacienți cu ICC clasa

III NYHA;

- 8 (11,27%) pacienți cu ICC clasa IV NYHA.

La toți pacienții s-au efectuat o serie de teste hematologice și biochimice: hemoleucograma, colesterolul, LDL – colesterolul, HDL – colesterolul, trigliceridele, glicemia, Na^+ și K^+ plasmatic, gama-glutamil transpeptidaza (GGT), transaminazele glutamic-piruvică (TGP) și glutamic-oxalacetică (TGO), uree și creatinină. Explorarea imagistică a presupus efectuarea electrocardiografeiei (s-a acordat o atenție deosebită sechelelor de infarct miocardic și semnelor de ischemie-leziune miocardică), radiografiei toracice (s-au urmărit semnele de stază vasculară și măsurarea indicelui cardio-toracic) și ecocardiografiei transtoracice (cu un ecograf ATL HDI 1500 produs de Philips Medical Systems Hamburg, cu o sondă de 2,5 MHz). Ecocardiografic s-a urmărit evaluarea funcției sistolice a ventriculului stâng, plecând de la dimensiunile ventriculului și continuând cu calcularea parametrilor de hemodinamică generală (debitul sistolic și debitul cardiac) și a parametrilor funcției de pompă (fracția de ejeție – FE; fracția de scurtare – FS; volumul de ejeție sistolic; mitral annular plane systolic excursion – MAPSE). O atenție deosebită am acordat evaluării presiunii sistolice în artera pulmonară (PAPs), cunoscută fiind interdependența acesteia cu valoarea endotelinei-1 plasmatice.

La toți pacienții s-a dozat endotelina-1 (ET-1) plasmatică cu un kit ELISA (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Austria). Recoltarea sângelui venos s-a efectuat pe EDTA, fiind urmată de centrifugarea imediată la 3000 rot/min timp de 15 minute. Plasma a fost separată și păstrată la -20°C . Probele hemolizate au fost excluse de la determinare. Valoarea normală a ET-1 plasmatice determinată prin această metodă și cu acest kit este sub 0,34 fmol/ml cu limite de determinare de 0,05 fmol/ml.

Reactivitatea încrucișată este: ET-1 (1-21) 100%, ET-2 (1-21) 100%, ET-3 (1-21) < 5%, big-ET (1-38) < 1%, big ET (22-38) < 1%.

REZULTATE

Prima remarcă pe care am efectuat-o analizând valorile ET-1 plasmatice obținute este că nu au existat pacienți cu valori normale ale ET-1 în lotul studiat. Valoarea medie a ET-1 plasmatice a fost de $5,2775 \pm 2,65$ fmol/ml cu valori extreme de 0,5 fmol/ml și 15,8 fmol/ml (fig. 1). Aceasta certifică existența unor valori crescute ale ET-1 plasmatice la toți pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, indiferent de clasa NYHA de ICC. Această constatare demonstrează existența disfuncției endoteliale, ET-1 fiind un marker biochimic al acesteia.

Analizând valoarea ET-1 pe subloturi funcție de clasa NYHA de ICC am obținut următoarele rezultate:

- sublotul A (pacienții cu ICC clasa II NYHA):
 - o valoare medie $3,235 \pm 0,916$ fmol/ml
- sublotul B (pacienții cu ICC clasa III NYHA):
 - o valoare medie $6,8166 \pm 0,823$ fmol/ml
- sublotul C (pacienții cu ICC clasa IV NYHA):
 - o valoare medie $11,6714 \pm 1,472$ fmol/ml

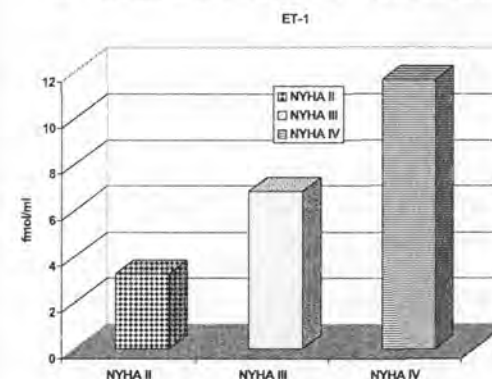


Fig. 1. Valorile medii ale ET-1 plasmatice funcție de clasa NYHA de ICC în lotul nostru de pacienți

Constatăm că valoarea medie a ET-1 plasmatice crește în paralel cu agravarea clinică a pacientului. Aceste rezultate sunt în concordanță cu rezultatele publicate în literatură (2,3,8,9,12,13), care certifică aceeași creștere a valorilor ET-1 cu clasa NYHA de ICC (fig. 1).

Cu ajutorul testului ANOVA am efectuat analiza statistică a valorilor ET-1 pe clase NYHA. Am evidențiat existența unei corelații puternice statistic ($p < 0,000002$) care certifica valorile mari ale ET-1 în clasele avansate de ICC, date care vin în concordanță cu cele din literatură (3, 8).

În analiza modificărilor cardiace am debutat cu dimensiunile cavităților cardiace, a pereților ventriculului stâng, masei și indexului de masă a ventriculului stâng, și continuând cu distanța E-sept, diametrul inelului mitral, deplasarea anterioară a planului mitral. Corelații semnificative statistice ale ET-1 plasmatice am evidențiat cu volumele telediastolic ($p < 0,03$) și telesistolic ($p = 0,001$) ale ventriculului stâng și cu deplasarea anterioară a planului mitral ($p < 0,01$) (tabel I, fig. 2).

Remarcăm absența corelațiilor semnificative statistice cu masa și indexul de masă al ventriculului stâng.

Fracția de ejeție a ventriculului stâng este un parametru important al funcției de

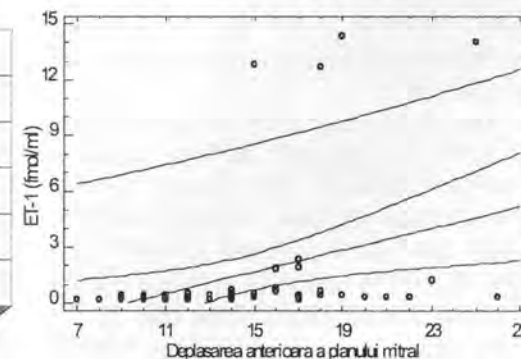


Fig. 2. Variația ET-1 plasmatice funcție de deplasarea anterioară a planului mitral

TABELUL I

Valorile r și p obținute la o serie de parametrici ecografici (VTDVS – volumul terminaldiastolic al ventriculului stâng; VTSVS – volumul terminalsistolice al ventriculului stâng)

	ET-1 (r)	ET-1 (p)
VTSVS	$r=0.383$	$p=0.001$
VTDVS	$r=0.263$	$p=0.026$
VS - ax scurt	$r=0.216$	$p=0.070$
VS - ax lung	$r=0.055$	$p=0.645$
Distanța E-sept	$r=0.099$	$p=0.410$
Diametrul inelului mitral	$r=0.174$	$p=0.146$
Deplasarea anterioară a planului mitral	$r=0.4094$	$p<0.01$
Masa VS	$r=0.062$	$p=0.603$
Index de masa VS	$r=0.094$	$p=0.434$

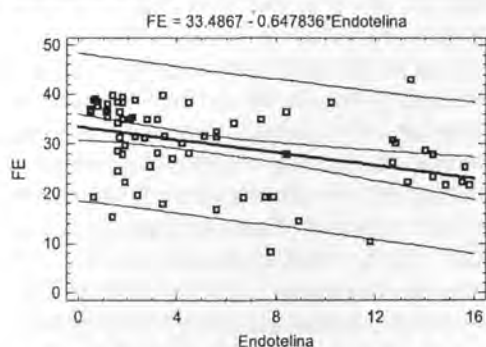


Fig. 3. Evoluția FE a VS funcție de ET-1 plasmatică (corelație de tip negativ) și ecuația de interdependență dintre cei doi parametri ($r=-0,388$, $p=0,001$)

pompă. Toți pacienții incluși în studiu au avut FE sub 40%, acesta fiind unul din criteriile de includere. Din punct de vedere al distribuției lotului după FE acesta a fost astfel: 52,11 % cu FE între 30 și 40%; 32,4% cu FE între 20 și 30%; 15,49% cu FE sub 20%.

Analiza valorilor ET-1 plasmatice funcție de FE la pacienții din lotul studiat a evidențiat existența unei corelații inverse cu semnificație statistică ($r=0,388$, $p=0,001$). Aceste date relevă creșterea nivelului plasmatic al ET-1 în paralel cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (fig. 3).

Analizând cu ajutorul testului ANOVA nivelul plasmatic al ET-1 pe intervale de FE am obținut aceleași rezultate semnificative statistic ($p < 0,001$) care certifică

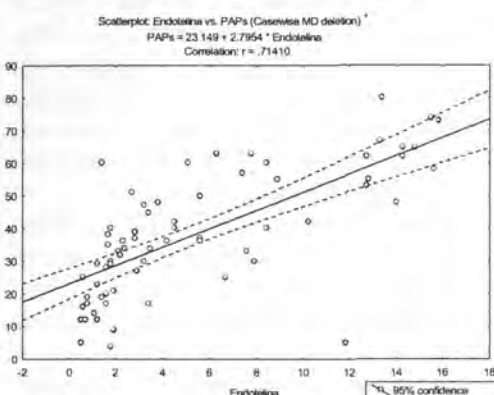


Fig. 4. Evoluția valorilor PAPs funcție de nivelul ET-1 plasmatice

existența unei diferențe importante între valorile ET-1 funcție de FE, în sensul unor valori cu atât mai mari cu cât FE este mai scăzută.

În ceea ce privește FS a ventriculului stâng remarcăm valoarea foarte scăzută (5-15%) la 62 de pacienți (87,32%) din pacienți, ceea ce indică alterarea importantă a funcției sistolice globale, deși este un parametru dependent de frecvența cardiacă, presarcină și postsarcină.

În același timp, corelația FS cu nivelul ET-1 plasmatice a fost semnificativă statistic, fiind o corelație negativă ($r = -0,3911$, $p = 0,001$). Nivelul ET-1 plasmatice este cu atât mai mare cu cât FS este mai mică.

Pentru evaluarea funcției longitudinale ventriculare se masoară excursia sistolică

TABELUL II

Valorile r și p demonstrează implicarea ET-1 în ischemia miocardică

	ET-1 (r)	ET-1 (p)
MAPSE posterior	$r = -0.2485$	$p = 0.038$
MAPSE lateral	$r = -0.1311$	$p = 0.279$
MAPSE anterior	$r = -0.2633$	$p = 0.028$
MAPSE inferior	$r = -0.2709$	$p = 0.023$
TAPSE	$r = -0.0059$	$p = 0.961$

apicală a planului inelului mitral (MAPSE – mitral annular plane systolic excursion) la nivelul SIV posterior, perete lateral, anterior și inferior, precum și la nivelul inelului tricuspidian (TAPSE – tricuspidian annular plane systolic excursion). Acești parametri pot fi un indicator al funcției sistolice globale dar și al celei regionale (în cazul existenței unor zone akinetice și sau hipokinetice).

Ischemia miocardică determină tulburări de cinetica globală și regională pe de o parte, și pe de altă parte modificări ale factorilor umorali, precum endotelina-1. O multitudine de studii recente au dovedit creșterea concentrației plasmatice de ET-1 la pacienții cu boli ischemice coronariene (16,17,18,19). Plecând de la aceste date am încercat să aflăm dacă există corelații între acești parametri și valoarea ET-1. Valoarea lui r și p au valoare statistică (tab. II).

Analizând rezultatele din tabel observăm că în acest lot au fost incluși pacienți cu afectare importantă a cineticii regionale. Aceasta justifică de ce MAPSE lateral și TAPSE nu s-au corelat cu ET-1 plasmatice.

Analiza datelor culese a evidențiat existența unei corelații pozitive puternice, semnificativă statistic ($p=0,0001$, $r = 0,71$) între nivelul de endotelină plasmatic și valoarea presiunii sistolice în artera pulmonară. Corelația este directă: cu cât nivelul endotelinei plasmatice este mai mare cu atât valoarea PAPs determinată este mai mare (fig. 4).

Aceste rezultate sunt în consens cu datele din literatură care au evidențiat nivele

creșcute de ET-1 în hipertensiunea pulmonară de orice cauză (20,21,22,23).

Analiza statistică a permis evaluarea evoluției debitului cardiac funcție de nivelul endotelinei-1. Astfel, se remarcă corelația semnificativă dintre cei doi parametri ($r = -0,2145$, $p = 0,0234$).

DISCUȚII

Endoteliiul este o structură foarte activă care sintetizează o multitudine de substanțe și exprimă variați receptori, rolul său fundamental fiind de reglare a tonusului vascular (24). Faptul că pacienții cu ICC au o disfuncție endotelială este un fapt cunoscut de mulți ani. Disfuncția endotelială la acești pacienți este determinată de mai mulți factori, dintre aceștia cei mai importanți fiind creșterea locală a sintezei de angiotensină II și endotelină (1,3,4,8). În același timp, există o reducere a expresiei NOS III, ceea ce alterează vasodilatația mediata de flux (6,9).

Pacienții cu ICC au debit cardiac scăzut, flux sangvin periferic scăzut și, deci, stres de întindere scăzut. Aceste modificări determină scăderea sintezei de NO prin fenomen de *down-regulation* al NOS III și creșterea sintezei de ET-1 (20,21,22). Astfel scade capacitatea vasodilatorie maximă.

În acest studiu ne-am propus să evaluăm modificările de la nivelul sistemului endotelinic în paralel cu modificările structurale și funcționale cardiace la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă.

În concordanță cu rezultatele din literatură (1,4,8,13), toți pacienții au avut nivele crescute ale ET-1 plasmatice, indiferent de încadrarea în clasa NYHA de insuficiență cardiacă cronică. Această creștere este în concordanță cu gravitatea stării clinice.

Pe altă parte studiul a dovedit că pacienții cu antecedente de infarct miocardic au valori semnificativ crescute ale ET-1 față de cei fără infarct. Relația nu este valabilă

în ceea ce privește antecedentele de angina pectorală, hipertensiune arterială și diabet zaharat. Aceste rezultate ne conduc la formularea ipotezei că modificările sistemului endotelinic prezente la pacienții cu leziuni coronariene pot fi implicate în evoluția negativă a acestor pacienți.

Creșterea nivelului de ET-1 este cu atât mai importantă cu cât afectarea cardiacă ischemică este mai importantă. Absența unor date certe legate de consumul de alcool nu ne-au permis analiza comparativă a pacienților cu cardiomiopatie dilatativă ischemică versus cardiomiopatie dilatativă etanolică, cu atât mai mult cu cât frecvent ambii factori etiologici sunt implicați.

Analiza rezultatelor obținute a evidențiat că nivelul ET-1 plasmatic se corelează cu modificarea unor parametri ecocardiografici: volumul terminaldiastolic și terminalsistolic al VS, deplasarea anterioară a planului mitral, dar nu prezintă relație cu masa și indexul de masă a VS. În același timp, atât FE cât și FS a VS scad cu creșterea valorilor ET-1. Aceași relație este valabilă și în ceea ce privește debitul cardiac. Concentrația ET-1 se corelează cu tulburările de cinetica regională și globală a VS. Aceste rezultate certifică interdependența dintre ET-1 plasmatică și modificările structurale și funcționale cardiace. Conform datelor din literatură (21,22,25), creșterea

ET-1 la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă este determinată atât de alterarea funcției endoteliului coronarian, cât și de modificările prezente la nivelul endocardului, cu atât mai importante cu cât alterările structurale și funcționale cardiace sunt mai mari.

Un alt factor implicat în agravarea manifestărilor de insuficiență cardiacă este creșterea presiunii în artera pulmonară care a fost prezentă la 69% din pacienții din lotul studiat. Acest fapt este cu atât mai important cu cât este cunoscut rolul plămânului în creșterea nivelului plasmatic al ET-1 (20). Hipertensiunea pulmonară la pacienții din studiu se corelează cu valoarea ET-1, date în concordanță cu cele din literatură (23).

CONCLUZII

Endotelina-1 plasmatică este crescută la toți pacienții cu cardiomiopatie dilatativă indiferent de încadrarea în clasa NYHA de insuficiență cardiacă. Alterările structurale și funcționale cardiace prezente sunt în directă concordanță cu modificările sistemului endotelinic. Aceste date argumentează încă o dată valoarea determinării ET-1 plasmatică la pacienții cu ICC, cu atât mai mult cu cât datele din literatură certifică ET-1 ca factor independent predictor al prognosticului pe termen lung și al mortalității.

BIBLIOGRAFIE

- Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 391-415.
- Iwanaga Y, Kihara Y, Hasegawa K et al. Cardiac endothelin-1 plays a critical role in the functional deterioration of left ventricles during the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in salt-sensitive hypertensive rats. *Circulation* 1998; 98: 2065-2073.
- Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 1998; 16: 1081-1098.
- Brunner F, Bras-Silva C, Cerderira AS et al. Cardiovascular endothelins: essential regulators of cardiovascular homeostasis. *Pharmac Therap* 2006; 111: 508-531.
- Schiffrin EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25 (6): 1135-43.
- Hynynen MM, Khalil RA. The vascular endothelin system in hypertension – recent patents and discoveries. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2006; 1 (1): 95-108.
- Stewart DJ. Impact of endothelin-1 on vascular structure and function. *Am J Cardiol* 1998; 82 Suppl: S14-16.
- Wei CM, Lerman A et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 1580-1586.
- Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, De Keulenaer GW, Sys SU. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 281-290.
- Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev* 2003; 83: 59-115.
- Brunner F, Opie L. Role of endothelin-A receptors in ischemic contracture and reperfusion injury. *Circulation* 1998; 97: 391-398.
- Kiowski W, Sütsch G, Schalcher CH et al. Endothelial control of vascular tone in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 67-73.
- Drexler H. Hypertension, heart failure, and endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82 Suppl: S20-22.
- Proven A, Roderick HL, Conway SJ et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate supports the arrhythmogenic action of endothelin-1 on ventricular cardiac myocytes. *J Cell Sci* 2006; 119: 3363-3375.
- Dezsi CA, Szucs A, Szucs G et al. Short-term effect of rate control on plasma endothelin levels of patients with tachyarrhythmias. *Exp Biol Med* 2006; 231 (6): 852-856.
- Noll G, Luscher TF. The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl C: C30-38.
- Cannan CR, Burnett JC, Lerman A. Enhanced coronary vasoconstriction to endothelin-B-receptor activation in experimental congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93: 646-651.
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-954.
- Noll G, Wenzel RR, Luscher TF. Endothelin and endothelin antagonists: potential role in cardiovascular and renal disease. *Mol Cell Biochem* 1996; 157: 259-267.
- Clozel M, Rubin L. The endothelin system in cardiopulmonary diseases 2006 (Actelion Pharmaceuticals Ltd).
- Nakas-Icindic E, Zaciragic A, Hadzovic A, Avdagic N. Endothelin in health and disease. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; 4 (3): 31-34.
- Marasciulo FL, Montagnani M, Potenza MA. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Curr Med Chem* 2006; 13 (14): 1655-1665.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1427-1433.
- Henderson AH. Endothelin in control. *Br Heart J* 1991; 65: 116-125.
- Wainwright CL, McCabe C, Kane KA. Endothelin and the ischaemic heart. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3 (4): 333-341.

PRESIUNEA PULSULUI, COMPLIANȚA ARTERELOR DE CONDUCTANȚĂ ȘI IRIGAȚIA SUBENDOCARDICĂ LA HIPERTENSIVII TRATAȚI CU NEBIVOLOL ȘI NITRAȚI

O.V. Prisadă, A. Covic, Elena Arghiri, A. Cernomaz, G. Ungureanu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Clinica Medicală IV

Spitalul Clinic Nr. 2 "C.I. Parhon" Iași

PULSE PRESSURE, ARTERIAL COMPLIANCE AND BUCKBERG INDEX IN HYPERTENSIVE PATIENTS TREATED WITH NEBIVOLOL AND NITRATES (Abstract): **Objective:** To evaluate the effect of nebivolol and nitrate administration on the arterial compliance – an essential factor for left ventricular hypertrophy regression. **Material and method:** The arterial compliance was assessed in 32 hypertensive patients (mean age 52.3 ± 11 , M/F ratio = 26/6) before drug administration, three hour post oral intake of nebivolol 5 mg and five minutes after sublingual 0.5 mg nitroglycerin. **Parameters:** mean aortic blood pressure (PAom), pulse pressure (PP), augmentation index (AGIx) and Buckberg index (diastolic pressure-time index/systolic pressure-time index). The statistical significance of the results was determined by means of t-Student test. **Results:** After nebivolol: PAom decreased from 131.2 ± 15 mmHg to 118 ± 15.3 mmHg; PP decreased from 72.5 ± 12 mmHg to 52.3 ± 11.3 mmHg; AG decreased from 17 to 10.2 mmHg, AGIx decreased from 26.4% to 22.3%, Buckberg index increased from $145.4 \pm 25\%$ to $161.4 \pm 30\%$. After nitroglycerin: PAom decreased to 108.5 ± 12 mmHg; PP decreased to 41.2 ± 9.3 mmHg; AG decreased to 2.3 mmHg, AGIx decreased to 3.6%, Buckberg index increased to $171.2 \pm 32\%$. **Conclusions:** Nebivolol and nitrates determined a significant lowering of mean aortic pressure and an increase of the arterial compliance suggesting a beneficial effect that could promote the regression of left ventricular hypertrophy. **Key words:** HYPERTENSION TREATMENT, PULSE PRESSURE, ARTERIAL COMPLIANCE

Complianța arterială scăzută se asociază cu hipertensiunea arterială (HTA). Aceasta joacă un rol important în menținerea hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) prin creșterea presiunii sistolice, a presiunii arteriale medii și a presiunii pulsului.

Betablocantele, chiar și cele selective, deși scad presiunea arterială medie, nu cresc complianța arterială, chiar dimpotrivă, o serie de studii utilizând atenolol la un număr mare de subiecți atestând acest fapt (1).

Nebivololul care are și un efect vasodilatator, prin modularea activității NO, ar

putea avea un rol favorabil asupra complianței arterelor de conductanță. Creșterea complianței arteriale îmbunătățește activitatea cuplajului ventricul-vas grăbind în acest fel regresia HVS (2,3). Dacă drogul antihipertensiv, deși scade presiunea arterială medie, nu crește complianța arterială, regresia HVS va fi mai lentă. În plus, creșterea augmentației (fig. 1) care se asociază cu scăderea complianței arteriale duce la creșterea presiunii pulsului, care per se, pare să fie un factor de risc cardiovascular.

Studiul nostru și-a propus să urmărească

variația parametrilor asociați complianței arteriale prin sfingmografie tonometrică la pacienți hipertensivi cărora li s-a administrat nebivolol.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pe un lot de 32 pacienți cu HTA, raportul între sexe M/F = 26/6, vârsta medie $52,3 \pm 11$ ani, s-a realizat evaluarea indirectă a complianței arterelor de conductanță prin metoda sfingmotonometrică computerizată, în 3 momente:

- M1 - control;

- M2 - după 3 ore de la administrarea a 5mg nebivolol;

- M3 - imediat după momentul anterior, la 1-2 minute ulterior administrării sublinguale a 0,5 mg nitroglicerină.

S-au determinat parametrii sfingmografici din minut în minut, timp de 10 minute, luându-se în calcul seria de valori ce a inclus indicii de augmentare cel mai scăzut.

Măsurătorile hemodinamice sfingmografice s-au efectuat după circa 20 minute de

repaus, în poziție șezândă, explicând pacientului principiul metodei pentru a îndepărta starea de anxietate. Studiul de față a utilizat un aparat tip SphygmoCor-Blood Pressure Analysis System, Version 4.01.(c), PWV Medical Pty Ltd 1996. Evaluarea sfingmografică s-a făcut în funcție de presiunea arterială brahială a pacientului (a treia determinare). S-au introdus în memoria calculatorului următoarele date: nume, prenume, vârstă, sex, talie, medicație, valoarea tensiunii arteriale brahiale. Ulterior, s-a aplicat transductorul piezorezistiv pe artera radială, comprimând-o cu o presiune adecvată pentru obținerea unei curbe presionale cu o amplitudine suficient de mare. Comprimarea cu o presiune prea mare este sugerată de amputarea curbei în partea superioară a ecranului monitorului, iar o presiune prea scăzută generează o curbă cu aspect plat în partea inferioară a monitorului.

În fiecare din cele 3 momente s-au realizat câte 3 determinări, valorile finale fiind

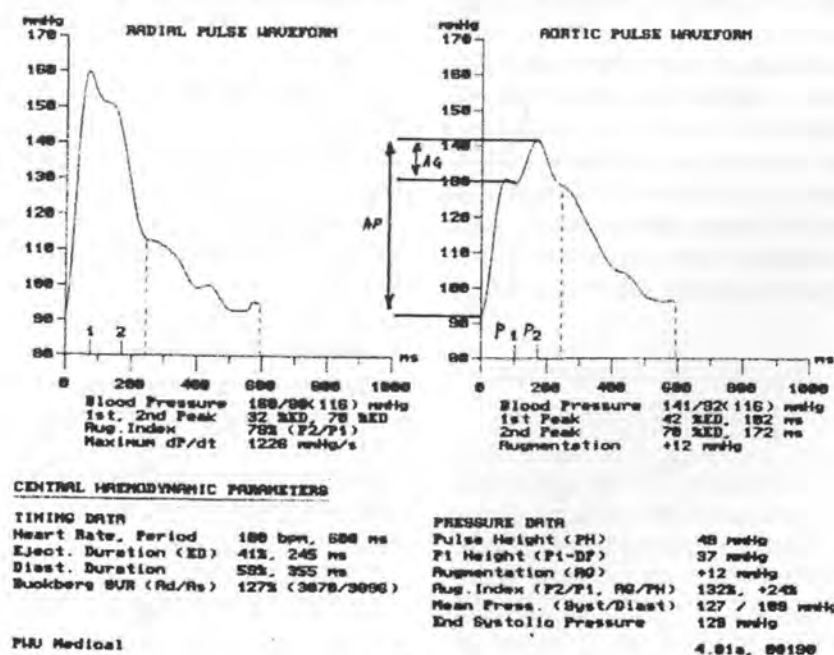


Fig. 1.

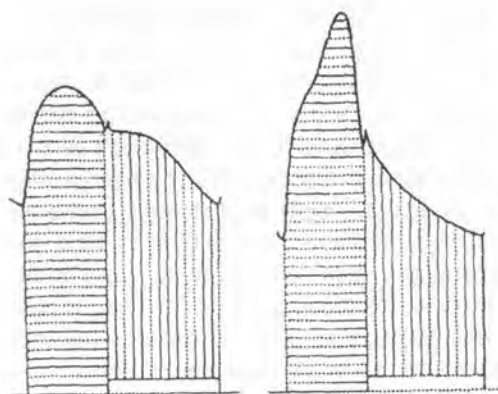


Fig. 2. Indicele presiune-timp sistolic (hașurat orizontal) și indicele presiune-timp diastolic (hașurat vertical) la un subiect tânăr (stânga) și la un subiect vârstnic (dreapta)

reprezentate de media aritmetică a acestora; în cazul în care două determinări au fost identice atunci au fost reținute aceste date.

S-a înregistrat conturul undei presionale radiale, care a fost reținut dacă amplitudinea semnalului a fost adecvată (fig. 1).

Prin parcurgerea algoritmului funcției de transfer a primelor opt armonice de către programul calculatorului, acesta a afișat curba presională la nivelul aortei ascendente, care este, practic, cea care permite estimarea complianței arteriale și, implicit, a cuplajului ventricul/vas în timpul ejeției.

Evaluarea hemodinamică sfigmografică cuprinde date despre: pulsul radial, pulsul aortic, parametrii hemodinamici centrali ca durată ejeției, durată diastolei, indicele

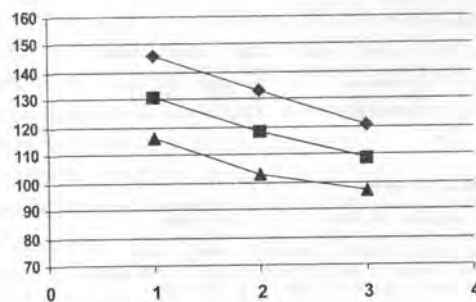


Fig. 3. Presiunea arterială medie

Buckberg care este raportul dintre indicele presiune-timp diastolic și indicele presiune-timp sistolic (cunoscut și sub denumirea de indicele de viabilitate subendocardică) (fig. 2).

Parametrii presionali obținuți au fost următorii: presiunea pulsului, amplitudinea undei directe P1, augmentația (diferența de presiune dintre unda directă și unda reflectată) (fig. 1). Indicele de augmentație se obține raportând augmentația la presiunea pulsului și exprimând valoarea procentual. Alte date presionale afișate sunt: presiunea medie sistolică, diastolică și presiunea end sistolică.

Datele sunt prezentate ca valoare medie $\pm$ deviația standard. Diferențele au fost considerate statistic semnificative pentru valoarea $p < 0,05$.

REZULTATE

După administrarea orală a 5 mg de nebivolol s-a constatat o scădere semnificativă a presiunii arteriale medii de la $131,2 \pm 15$ mmHg la $118 \pm 15,3$ mmHg la 3 ore, iar după administrarea nitroglicerinei 0,5 mg sublingual, la $108,5$ mmHg ± 12 mmHg (fig. 3).

Presiunea pulsului a scăzut de la $72,5 \pm 12$ mmHg la $52,3 \pm 11,3$ mmHg, iar după administrarea nitrului la $41,2 \pm 9,3$ mmHg (fig. 4).

Augmentația a scăzut de la 17 mmHg la M1 la 10,2 mmHg la M2 și la 2,3 mmHg. la M3 (fig. 5).

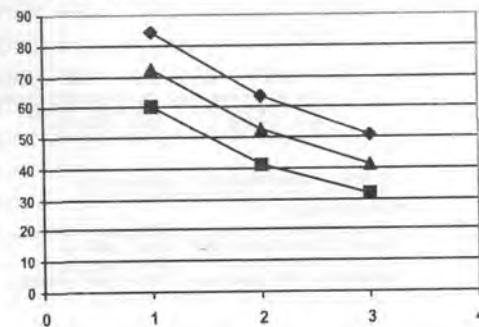


Fig. 4. Presiunea pulsului

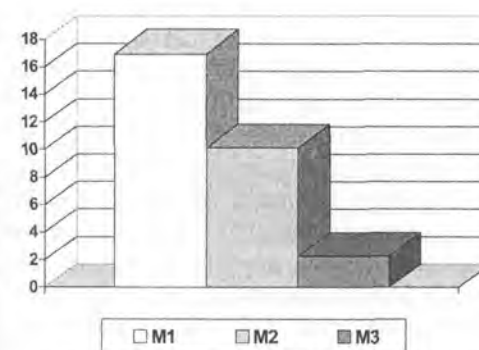


Fig. 5. Valoarea augmentației (mmHg)

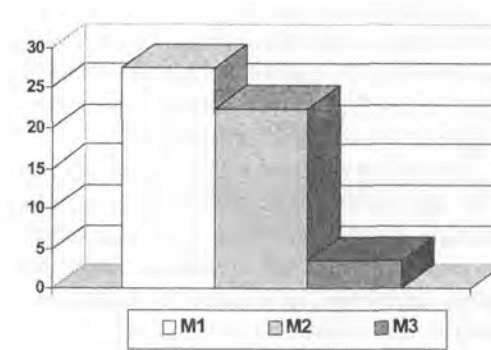


Fig. 6. Indicele de augmentație

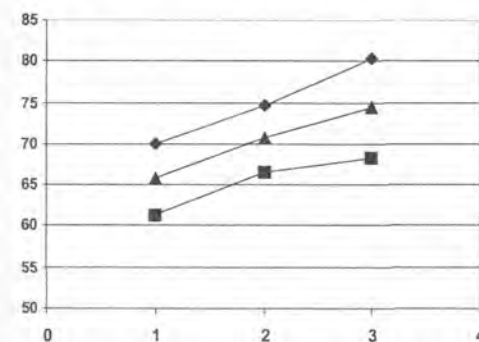


Fig. 7. Indicele de precocitate al undei reflectate

Indicele de augmentație (raportul dintre augmentație și presiunea pulsului în procente) a scăzut de la 27,5% la 22,3%, iar după administrarea nitrului la 3,6% (fig. 6).

În cazul augmentației și al indicelui de augmentație, distribuția nefiind gaussiană, deviațiile standard nu au fost considerate relevante.

Indicele Buckberg sau raportul de viabilitate subendocardică este raportul dintre indicele presiune-timp diastolic și indicele presiune timp sistolic (fig. 2). Creșterea acestui indice, adică creșterea ariei diastolice în raport cu aria sistolică, prin diminuarea creșterii presiunii în telesistolă, deci prin scăderea impedenței aortice, atestă îmbunătățirea irigației subendocardice.

Administrarea nebivolului a determinat o creștere semnificativă a acestui indice de la $145,4 \pm 25\%$ la $161,4 \pm 30\%$, iar adău-

garea nitrului la $171,2 \pm 32\%$.

Indicele de precocitate al undei reflectate (P2), spre deosebire de ceilalți parametri, este direct proporțional cu complianța arterelor de conductanță. Acesta crește semnificativ de la o medie de $65,7 \pm 4,3\%$ din perioada de ejeție la $70,6 \pm 4\%$ din perioada de ejeție după administrarea betablocantului, iar după adăugarea nitrului crește la $74,3 \pm 6\%$ din perioada de ejeție (fig. 7).

Modificarea complianței arteriale după administrarea nebivolului și nitrului a sugerat existența unei corelații moderate pozitive între indicele de augmentare și tensiunea arterială medie (aortă). Aceste constatări nu au avut semnificație statistică acceptabilă, probabil datorită unei sensibilități mai mici a acestui indice de precocitate al P2 în detecția modificărilor minime ale complianței arteriale și posibil, datorită numărului relativ redus de pacienți incluși în studiu.

DISCUȚII

Sfigmografia tonometrică ne aduce date care atestă faptul că nitrării îmbunătățesc activitatea cuplajului ventricul/vas prin creșterea semnificativă a complianței arteriale. Acest efect se produce, plauzibil, prin scăderea tonusului miocitului neted din media arterelor mici situate în amonte de arteriola de rezistență, dar în aval de artere mai mari, cum sunt brahiala sau radiala (1).

Recompunerea curbei presionale aortice prin metode de modelare matematică, extrapolând valorile curbei presionale înregistrate la nivelul arterei radiale, oferă facilitățile înregistrărilor invazive (4).

Analizând aspectul acestei curbe presionale sub tratament antihipertensiv se poate anticipa efectul acestuia asupra refacerii performanței cardiace, gradul și ritmul regresiei HVS sau, în general, al hipertrofiei ventriculare stângi sau vasculare.

Drogurile antihipertensive scad valorile tensiunii arteriale medii cu eficiență mai mică sau mai mare, dar unele dintre ele nu cresc complianța arterială, având chiar un efect contrar (2,5). În această categorie de antihipertensive intră vasodilatatoarele directe, care deși scad rezistența periferică prin arteriolodilatație, nu scad tonusul miocitului neted din media arterelor de conductanță, verosimil, datorită reacției reflexe simpatice; în acest fel complianța arterială scade. De asemenea, diureticele nu îmbunătățesc complianța arterială datorită creșterii nivelului plasmatic al reninei; similar beta-blocantele cu excepția celor care au valențe vasodilatatoare cum este nebivololul (prin modularea activității NO).

Pornind de la alegația că rigiditatea crescută a arterelor determină creșterea vitezei unde reflectate, am propus studiarea precocității unde reflectate P2 (indicele de precocitate al P2).

Scăderea complianței arteriale (creșterea rigidității) determină deplasarea unde reflectate către debutul sistolei și dimpotrivă creșterea complianței arteriale scade viteza unde reflectate din periferie, aceasta deplasându-se către sfârșitul sistolei.

Acest indice de precocitate al unde reflectate (P2) este exprimat în procente din perioada de eiecție (6), pentru a elimina influența frecvenței cardiace.

După administrarea de nebivolol $\pm$ nitrați am remarcat o creștere a acestui indice, dar după adăugarea nitrului, deși în unele cazuri s-a obținut un aspect al curbei presionale aortice de tip "young", modificările indicelui menționat nu au avut semnificație statistică. Acest aspect s-ar putea explica prin modificările importante observate la pacienți fără rezerve de complianță arterială, la care arterioscleroza, deci rigidizarea ireversibilă, s-a produs inclusiv la nivelul arterelor mici de conductanță.

CONCLUZII

Scăderea augmentației și a indicelui de augmentare se asociază cu creșterea complianței arterelor de conductanță.

Nebivololul scade presiunea arterială medie și presiunea pulsului prin creșterea complianței arteriale astfel îmbunătățind activitatea cuplajului ventricul/vas prin scăderea impedanței aortice. Putem conta, în acest fel, pe accelerarea regresiei HVS, deci pe îmbunătățirea funcției diastolice a ventriculului stâng.

Administrarea nitrailor în asociere cu nebivololul are un efect suplimentar de creștere a complianței arteriale.

Creșterea indicelui de precocitate al unde reflectate P2 pare mai puțin sensibilă în detectarea modificărilor minime ale complianței arteriale; oricum deplasarea acestei unde reflectate către sfârșitul sistolei atestă scăderea vitezei unde de puls care se asociază cu creșterea complianței arteriale.

BIBLIOGRAFIE

1. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. *The Arterial Pulse*. London, Philadelphia: Lea & Febiger, 1994, 127-130.

2. Armentano RL, Graf S, Ramirez AJ, Espinosa JD, Brandani L, Baglivo H, Sanchez R. Mechanical vs. intrinsic components in the improvement of brachial arterial compliance. Comparison of the effects of Atenolol versus Ramipril in hypertensive patients. *Medicina* 2001; 61 (5/1): 535-540.
3. Scuteri A, Ferruci L. Blood pressure, arterial function, structure, and aging. *J Clin Hypertens* 2003; 5(3): 219-225.
4. Cohn JN, Finkelstein SM, Ms Veght J et al. Noninvasive puls wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1993; 26 (3): 53-88.
5. Schmieder RE, Messerli FH. The compliance of large elastic artery after blood pressure-lowering therapy with calcium antagonists. *Dtsch Tierarztl Wocheschr*; 120 (25-26): 901-911.
6. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26: 355-362.

NOUTĂȚI

DETERMINAREA ȘI INCIDENȚA REZISTENȚEI INDUCTIBILE LA CLINDAMICINĂ A STAFILOCOCILOR

Staphylococcus aureus și stafilococii coagulazo-negativi (SCN) produc infecții nosocomiale și comunitare în toate regiunile globului. Rezistența stafilococilor la agenții antimicrobieni este o problemă în creștere. Clindamicina este considerată a fi unul dintre antibioticele de rezervă pentru tratarea acestor infecții. Acest studiu evidențiază o metoda simplă și exactă (metoda difuzimetrică) pentru determinarea rezistenței inductibile la clindamicină a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* și SCN eritromicin-rezistente. Un număr de 883 (52,3 %) de tulpini de *Staphylococcus aureus* și 804 (47,7 %) de SCN au fost selectate din totalul izolatelor clinice din perioada 2003-2005; duplicatele nu au fost selectate. 214 (12,6 %) tulpini de *Staphylococcus aureus* și 308 (18,3 %) de SCN au fost selectate pe baza rezistenței la eritromicină și clindamicină stabilite de testele de sensibilitate stabilite de *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. Au fost incluse 1687 de tulpini de stafilococi: 27,5 % *S. aureus* metilicilin-rezistent, 24,8 % *S. aureus* sensibil la metilicilină, 36,1 % SCN metilicilin-rezistenți și 11,6 % SCN sensibili la metilicilină. 30,9 % din tulpinile de stafilococi (214 *S. aureus* și 308 SCN) care erau eritromicin-rezistente și sensibile la clindamicină au fost testate prin metoda difuzimetrică pentru evidențierea rezistenței inductibile la clindamicină. S-au obținut zone de inhibiție în jurul discurilor de clindamicină pentru 70,9 % dintre tulpinile cu fenotip eritromicin-rezistent și sensibil la clindamicină (81,8 % pentru tulpinile de *S. aureus* și 63,3 % pentru tulpinile de SCN). S-a evidențiat un nivel de 21,9 % de fenotipuri rezistente la macrolide, lincosamine și streptogramine printre toți stafilococii izolați. După prelucrarea statistică a datelor obținute, s-a evidențiat că rezistența indusă la clindamicină în rândul tulpinilor de SCN clindamicin-rezistente este cu 23 % mai mare ($P=0.028$). În urma comparării statistice a datelor obținute în urma testelor efectuate pe tulpinile de *S. aureus* eritromicin rezistente dar clindamicin-sensibile, s-a evidențiat că rezistența indusă la clindamicină este de 2,6 ori mai mare ($P=0.000$). Este descrisă o metodă simplă și exactă pentru determinarea rezistenței induse la clindamicină. Laboratoarele de analize microbiologice clinice ar trebui să folosească metoda difuzimetrică pentru determinarea sensibilității la antibiotice în toate cazurile când stafilococii sunt rezistenți la eritromicină. Clindamicina nu trebuie administrată pacienților cu infecții cauzate de tulpini stafilococice ce prezintă rezistență indusă. Eșecurile terapeutice pot fi evitate în acest mod (Yilmaz G, Aydin K, Iskender S, Caylan R, Koksali I. Detection and prevalence of inducible clindamycin resistance in staphylococci. *J Med Microbiol* 2007; 56 (3): 342-345).

B. Șlencu

STUDIUL STATISTIC CLINICO-TERAPEUTIC ȘI EVOLUTIV PE 10 ANI ÎN SARCOAMELE DE ȚESUTURI MOI LA COPII ȘI TINERI

Ingrid Miron¹, L. Miron², Silvia Dumitraș¹, G. Aprodu³, Antonela Ciobanu¹, I. Tansanu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași

1 Secția Hemato-Oncologie

3 Clinica de Chirurgie Pediatrică

Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

2 Clinica de Oncologie

A 10 YEARS CLINICAL AND THERAPEUTICAL STATISTICAL STUDY IN CHILDHOOD SOFT TISSUE SARCOMA (Abstract): Soft tissue sarcoma has a primitive mesenchymal origin and represents a heterogeneous group of malignant entities with a continuous rising frequency in the age range below 18. Rhabdomyosarcoma (RMS) constitutes 5.8% from the whole amount of pediatric solid tumors, taking the fourth place after CNS tumors, neuroblastoma, and Wilms tumors. The other category of nonrhabdomyomatous tumors in children and teenagers represents 3% of the solid malignancies under 18 years old. Our study looks at the particularities of the pathological, clinical, therapeutic aspects and the statistical correlation with prognosis. We included in the study a well-known category of soft tissue tumors called of uncertain malignancy. **Material and method:** The study was made between January 1995 and July 2005 in the Pediatric Department of Hematology and Oncology of the "Sf. Maria" Clinical Emergency Hospital Iași on a group of 58 de patients ranging between 0 and 18 years old. **Results:** Positive diagnostic confirmation was established on pathological grounds in optic microscopy and immunohistochemistry performed on biptic samples in Department of Pediatric Surgery and analyzed in Pathology Laboratory of "Sf. Maria" Clinical Emergency Hospital Iași. Based on histological examination 19 cases (32.75%) were of rhabdomyosarcomatous type with following subtypes: alveolar - 7 patients, embryonic - 9 cases, fusiform - 2 cases, botrioid - 1 case), 8 cases were undifferentiated soft tissue sarcomas and one patient had a tumor of pleiomorphic type; 13 children (22.41%) had nonrhabdomyomatous soft tissue sarcomas: 6 fibrosarcomas, 2 sinovial sarcomas, 1 leiomyosarcoma, 1 Kaposi sarcoma, 1 case of malignant peripheral nerve sheath tumor, 1 case of angiomatoid tumor, one liposarcoma; 16 cases were included in soft tissue tumors of uncertain origin (fibromatosis - 6 cases, fibrous histiocytoma - 4 cases, hamartoma - 3 cases, myoblastoma - 1 case, fibroxantoma - 1 case, hemangioendothelioma - 1 case); 1 PPNET (Askin tumor). **Conclusions:** The continuously augmented incidence of soft tissue sarcoma in young ages and the advanced stages initial presentations of tumors require a much more serious and rhythmic survey at general practitioner level. An improvement of diagnostic means is useful, taking into account the limits of optic microscopy. Therapy must be stage and histology adapted; lowering risk toxicity of good prognosis cases and enhancing doses when required are the only reasonable options to avoid over treatment and to have a much better survival rate. **Key words:** SOFT TISSUE SARCOMA, RABDOMIOSARCOMA, IMMUNOHISTOENZIMOLOGY

Sarcoamele de țesuturi moi, având ca origine mezenchimul primitiv, constituie un grup heterogen de tumori maligne a căror frecvență, la copii sub 15 ani, este în creștere. Rhabdomyosarcomul (RMS) reprezintă 5,8% din totalul tumorilor solide la copil, ocupând locul al patrulea după tumorile cerebrale, neuroblastom și tumoră Wilms. Restul sarcoamelor de țesuturi moi (non-rhabdomyosarcome - non-RMS) reprezintă aproximativ 3% din malignităților copilului (1,2,3,4).

În această lucrare am redat aspectele anatomopatologice, clinice și terapeutice, în contextul corelațiilor evolutive, la sarcoamele de țesuturi moi, luând în discuție și tumorile de țesuturi moi cu malignitate incertă.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a derulat în secția Onco-Hematologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Sf. Maria" Iași, în perioada ianuarie 1995 - iulie 2005 și a cuprins un număr de 58 de pacienți, cu vârste între 0 - 18 ani, diagnosticați cu diferite tipuri de sarcoame de țesuturi moi.

După examinarea clinică, toți pacienții au fost supuși evaluării paraclinice inițiale (hemoleucotrombogramă, grupă sanguină, bilanțul hemostazei, bilanț metabolic sanguin (uree, acid uric, creatinină, sodiu, potasiu, fosfor, calciu, glucoză), probe hepatice (TGP, TGO, proteine totale), profil lipidic (lipide totale, colesterol, lipidogramă), fosfatază alcalină, lacticodehidrogenaza, diureză, pH și densitate urinară, ionogramă

urinară, radiografii (torace, craniu, schelet), ecografie abdominală, EKG, tensiune arterială) completată de explorări paraclinice țintite pentru diagnosticul de certitudine (analiza histologică a probei biotice recoltată din tumora primară) și pentru stabilirea extinderii tumorii primare și determinărilor metastatice (rezonanță magnetică nucleară și/sau tomografie axială computerizată pentru leziunea primară, tomografie axială computerizată pentru schelet și torace, analiza aspiratului medular, biopsie ganglionară). Analiza imunohistochimică a biopsiei din tumora primară a fost efectuată la 50% din pacienți în prima jumătate a perioadei de studiu și la 75% din pacienți în a doua jumătate a perioadei de studiu. Stadializarea rhabdomyosarcomelor și sarcoamelor nediferențiate, la debut, a fost efectuată conform sistemului TNM (tumor-node-metastasis).

Tratamentele utilizate au fost adaptate stadiului bolii și au fost concordante cu protocoalele standardizate ale etapelor respective.

Supravegherea eficienței tratamentului și monitorizarea evoluției bolii au fost efectuate continuu, în principal, prin metode imagistice. Recidivele au fost obiectivate prin repetarea biopsiei și confirmare anatomopatologică.

REZULTATE

Diagnosticul de certitudine a fost stabilit în urma examenului anatomo-patologic



Fig. 1. Repartiția pe sexe (%)

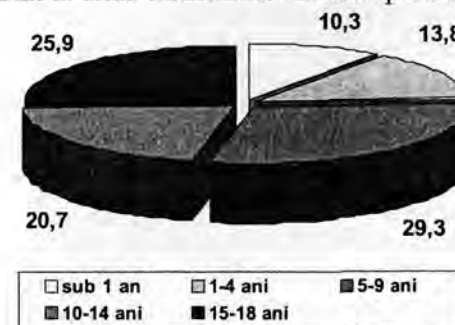


Fig. 2. Repartiția pe grupe de vârstă (%)

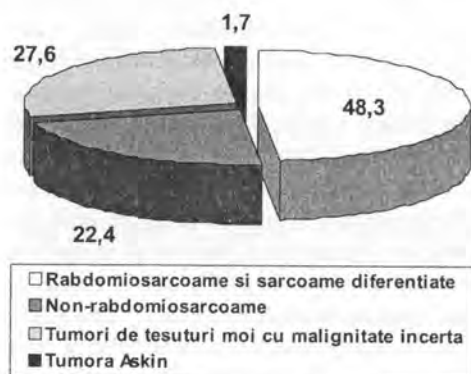


Fig. 3. Categoriile histologice

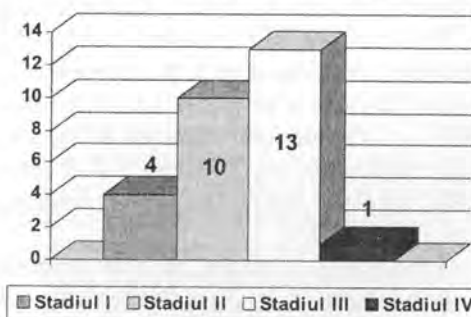


Fig. 5. Stadializarea TNM a RMS și sarcoamelor nediferențiate

al biopsiilor prelevate din formațiunile tumorale.

Din totalul celor 58 de cazuri 37,93% au fost diagnosticate în prima jumătate a perioadei de studiu (1995 - 1999) și 62,07% în a doua jumătate perioadei de studiu (2000 - 2005).

Pentru toate cele 58 de cazuri aflate în evidență, repartitia pe sexe a relevat un raport băieți / fete de 1,9 / 1 (băieți - 65,5%, fete 34,5%) iar repartitia pe grupe de vârstă a indicat două vârfuri de incidență: 5 - 9 ani și 15 - 18 ani (10,3% < 1 an, 13,8% pentru 1 - 4 ani, 29,3% pentru 5 - 9 ani, 20,7% pentru 10 - 14 ani, 25,9% pentru 15 - 18 ani) (fig. 1; fig. 2).

Din punct de vedere histologic (fig. 3):

- 28 cazuri (48,3%) de RMS și sarcoame nediferențiate, din care: 19 cazuri au fost încadrate ca RMS (subtipuri: alveolar - 7 cazuri, embrionar - 9 cazuri, fusi-

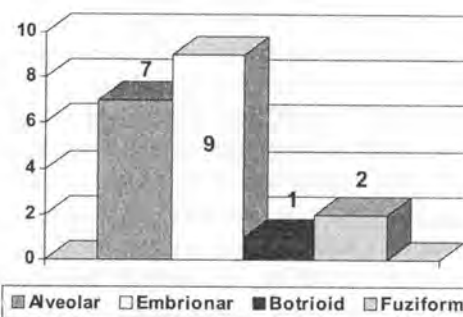


Fig. 4. Subtipuri histologice de rabdomiosarcoame

lar - 7 cazuri, embrionar - 9 cazuri, fusi-form - 2 cazuri, botrioid - 1 caz), 8 cazuri au fost încadrate ca sarcoame nediferențiate iar 1 caz a prezentat aspect histopatologic pleiomorf (fig. 4);

- 13 pacienți (22,4%), au fost diagnosticați cu non-RMS (în ordinea descrescândă a frec-venței: fibrosarcom - 6 cazuri, sarcom sinovial - 2 cazuri, leiomiomiom - 1 caz, sarcom Kaposi - 1 caz, tumoră malignă de nervi periferici - 1 caz, tumoră angiomatoidă - 1 caz, liposarcom - 1 caz);

- 16 cazuri (27,6%) au fost grupate în categoria tumorilor de țesuturi moi cu malignitate incertă (fibromatoză - 6 cazuri, histio-citom fibros - 4 cazuri, hamartom - 3 cazuri, mioblastom - 1 caz, fibroxantom - 1 caz, heman-gioendoteliom - 1 caz);
- 1 caz PPNET (tumoră Askin).

Stadializarea clinică (sistem TNM) a pacienților cu RMS și sarcoame nediferențiate a relevat incidența mare la debut a stadiilor II - III (10 cazuri respectiv 13 cazuri) față de stadiile I (4 cazuri) și IV (1 caz) (fig. 5).

Tratamentele utilizate, asociind excizie chirurgicală, radioterapie și chimioterapie, au fost adaptate stadiului bolii și au fost concordante cu protocoalele standardizate ale etapelor respective (CWS - 91, SIOP MMT - 95).

Corelația între histologia și localizarea RMS și a sarcoamelor nediferențiate a relevat o incidență crescută a RMS alveolar

TABELUL I
Corelație între histologia și localizarea RMS și a sarcoamelor nediferențiate

	Extremități	Cap, gât, orbită	Vezică urinară	Parameningean	Trunchi, retroperitoneu, pelvis, perineu
RMS alveolar	4 cazuri	-	-	-	3 cazuri
RMS embrionar	1 caz	2 cazuri	1 caz	1 caz	4 cazuri
RMS botrioid	-	-	1 caz	-	-
RMS fusiform	2 cazuri	-	-	-	-
Sarcoame nediferențiate	2 cazuri	2 cazuri	-	-	4 cazuri
Pleiomorf	-	-	-	1 caz	-

TABELUL II
FFS la 3 ani (%) funcție de vârsta de debut a bolii

Vârstă	FFS la 3 ani
< 1 an	0,0
1- 9 ani	53,9
> 9 ani	21,5

TABELUL IV
FFS la 3 ani (%) funcție de stadiul TNM

Stadiul	FFS la 3 ani
I	75,0
II	30,0
III	38,5
IV	0,0

la nivelul extremităților și a RMS embrionar și a sarcoamelor nediferențiate la nivelul trunchiului, retro-peritoneului și perineopelvin (tab. I).

Aprecierea supraviețuirii la 3 ani de evoluție după diagnostic (FFS - Failure Free Survival), pentru rabdomiosarcoame și sarcoame nediferențiate, în corelație cu evenimentele morbide ce pot surveni (recidivă, metastaze, deces), a relevat:

- copii cu vârstă între 1- 9 ani au un prognostic mai bun decât cei mai mari de 9 ani (FFS la 3 ani de 53,9% față de 21,5%) (tab. II);

- subtipul histologic embrionar este un factor prognostic favorabil comparativ cu subtipul alveolar (FFS la 3 ani de 55,6% față de 14,3%) (tab. III);

TABELUL III
FFS la 3 ani (%) funcție de histologie

Histologie	FFS la 3 ani
RMS-Embrionar	55,6
RMS-Alveolar	14,3
RMS-Botrioid; fusiform	33,3
Nediferențiat	50,0
Pleiomorf	0,0

TABELUL V
FFS la 3 ani (%) funcție de localizarea tumorii primare

Localizare	FFS la 3 ani
Cap, gât, orbită	75,0
Extremități	30,0
Parameningean	33,3
Vezică urinară	50,0
Altele (trunchi, retro-peritoneu, pelvis, perineu)	33,3

- stadiul I (TNM) a înregistrat un procent de FFS la 3 ani de 75%, superior celorlalte stadii clinice (tab. IV);

- tumora primară localizată la nivelul extremităților conferă bolii un prognostic nefavorabil (FFS la 3 ani, de 30%) (tab. V);

Evaluarea supraviețuirii la 1 an de la terminarea tratamentului, pentru RMS și sarcoame nediferențiate din care s-au exclus cazurile pierdute din evidență (4 cazuri) și cazurile diagnosticate în 2004 - 2005 (3 cazuri), a relevat un procent de 57,1%.

DISCUȚII

În urma studiului, s-a constatat incidența

în ușoară creștere a sarcoamelor de țesuturi moi în regiunea noastră (37,93% din cazuri diagnosticate în prima jumătate a perioadei de studiu și 62,07% din cazuri diagnosticate în a doua jumătate a perioadei de studiu) precum și prezentarea la clinică în stadii avansate de boală.

Diferențele, în a doua jumătate a perioadei de studiu (2000-2004), în ceea ce privește supraviețuirea cumulată, se datorează:

- numărului mai mare de sarcoame cu malignitate incertă,
- procedeele diagnostice elaborate (imunohistochimie),

- terapiilor intensificate.

CONCLUZII

Incidența crescândă în ultimii ani a sarcoamelor de țesuturi moi la copil precum și constatarea stadiilor avansate în momentul diagnosticului obligă la îmbunătățirea mijloacelor de control ale bolii, în primul rând, diagnostice (exemplu, imunohistochimie) și apoi terapeutice prin adaptarea protocoalelor de tratament funcție de stratificarea pacienților în grupe de risc (pentru diminuarea toxicității dar și pentru îmbunătățirea terapiei pacienților cu risc înalt).

BIBLIOGRAFIE

1. Lanzkowsky Ph. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed. Elsevier Academic Press, 2005, 561-583.
2. Wexler LH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcomas. In: Pizzo Ph, Poplack DG editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 799-824.
3. Miser JS, Triche TJ, Kinsella TJ, Pritchard DJ. Other soft tissue sarcomas of childhood. In: Pizzo Ph, Poplack DG editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 865-883.
4. Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R. *Paediatric Oncology*. Arnold, 2004.

NOUTĂȚI

EFFECTUL CONCENTRAȚIILOR FIZIOLOGICE DE UREE ASUPRA CONFIGURAȚIEI ALBUMINELOR SERICE UMANE

Prezența cantităților foarte mici de uree ($< 0,1$ M), un agent denaturant mult folosit, induce modificări structurale în albuminele serice umane, proteine globulare hidrosolubile, la pH 7. În prezența unor concentrații de 10 mM de uree și de 20 mM de metiluree se observă o creștere în ponderea structurilor de α -helix în configurația proteinelor, cu 8%, respectiv 5%. Analizele polarimetrice prin studiul dicroismului circular la UV apropiat și departat, analizele prin fluorescență și cuplarea cu acid 1-anilino-8-naftalensulfonic confirmă această teorie. Se presupune că atât ureea cât și metilureea, la aceste concentrații foarte mici, modifică structura solventului, cresc constanta dielectrică, având drept consecință creșterea interacțiunilor hidrofobe, acest fapt ducând la creșterea conținutului proteinei în structuri secundare de α -helix. Cunoașterea acestor influențe ale ureei în organism sunt importante pentru că valorile concentrațiilor fiziologice ale ureei în sânge variază între 2,5 mM și 7,5 mM (Gull N, Sen P, ud-Din K, Khan RH. Effect of physiological concentration of urea on the conformation of human serum albumin. *J Biochem* 2007; 141 (2): 261-268).

B. Șlencu

STUDII CLINICE, EPIDEMIOLOGICE ȘI CITOGENETICE PE UN LOT DE 221 PACIENȚI CU SINDROM DOWN

E.V. Gorduza, M. Covic, Ortansa Stoica, M. Voloșciuc, T. Angheloni, Lăcrămioara Butnariu, Elena Braha
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică umană

CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND CYTOGENETIC STUDIES ON 221 PATIENTS WITH DOWN SYNDROME (Abstract): Down syndrome, determined by 21 trisomy, represents a major cause of infantile morbidity and mortality. **Aim:** The analysis of dysmorphic features in Down syndrome, incidence of major congenital abnormalities, of some epidemiological parameters and cytogenetics particularities. **Material and method:** Methods used were clinical, epidemiological and cytogenetical. We analysed 221 patients, from Iași county, with clinical supposition of Down syndrome, identified in the first year of life, between 1985 and 1999. **Results:** The majority of patients (67%) have more than 5 from 10 characteristics dysmorphic signs of Down syndrome in neonatal period. Visceral congenital abnormalities - 82 cases (37.1%) were isolate (cardiac or digestive) or multiple. The presence of one visceral abnormality determined the death of patient in 30 cases (46,15% of death). Medium incidence of Down syndrome in Iași county was 1.306‰ (1/769 new-borns), with median value 1.091‰ and corrected value related to the maternal age 1.056‰. Cytogenetic analysis was performed at 101 patients, in 95 cases (94.05%) clinical suspicion of Down syndrome was correct, patients presenting 21 trisomy (in the majority of cases a homogenous free trisomy). **Conclusion:** The data obtained by us are concordant with the majority of literature studies, that attest the correctness of clinical trial and validate our results. **Key words:** DOWN SYNDROME, INCIDENCE, CLINICAL FEATURES, CYTOGENETIC CHARACTERISTICS

Sindromul Down (SD), consecință fenotipică a trisomiei 21, are o incidență de 1 : 650 - 1 : 1.000 nou-născuți vii și un sex ratio de M : F = 3 : 2 (1,2,3). Etiologia trisomiei 21 nu este cunoscută, dar principalul factor incriminat în trisomiile libere omogene este vârsta maternă avansată. Riscul de trisomie 21 la copii, dependent de vârsta maternă, crește de la 1/1.400 la 20 de ani la 1/25 după 45 ani (3,4,5,6,7).

Simptomatologia este variabilă, singurele caracteristici fenotipice comune fiind retardul mental și hipotonia neonatală (8,9,10). La nou-născut, trisomia 21 este sugerată de: hipotrofie staturo-ponderală, hipotonie

musculară și dismorfie cranio-facială tipică, asociate cu malformații viscerale (2,8,11,12,13). La copil și adult se adaugă: retardul mental, hipostatura și demență de tip Alzheimer cu debut precoce (10,11,14).

Analiza citogenetică, esențială pentru diagnosticul etiologic, poate releva: trisomii 21 libere omogene (92% din cazuri), trisomii 21 prin translocatie Robertsoniană neechilibrată (4-5%), trisomii 21 prin mozaic cromosomic (2-3%) sau trisomii 21 parțiale (mai puțin de 0,5%) (15,16).

Studiile clinice, epidemiologice și citogenetice referitoare la SD în România sunt fragmentare și incomplete. În aceste con-

diții, este imposibilă stabilirea unor particularități ale SD în populația română. Ținând cont că SD constituie un factor marcant de morbiditate și mortalitate infantilă, obiectivul nostru a vizat un studiu populațional, raportat la cei 169.148 nou-născuți vii din județul Iași, în perioada 1985-1999. Pe baza acestui studiu populațional amplu și riguros ne-am propus să analizăm: variabilitatea clinică a particularităților dismorfice evocatoare pentru SD, incidența malformațiilor congenitale majore, unii parametri epidemiologici (incidența bolii și *sex ratio*) precum și caracteristicile citogenetice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienții cu SD au fost selecționați din două surse: arhiva Centrului de Patologie Genetică (CPG) Iași și registrul de cariotipuri al Laboratorului de Citogenetică al Universității de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași.

În CPG Iași, în perioada 1985-1999, s-a desfășurat un program de recenzie a anomaliilor congenitale și a bolilor genetice la copiii cu vârstă de 0-1 an. În perioada 1985-1999, în județul Iași, s-au născut 169.148 copii vii din care 3.128 (18,492‰) cu anomalii congenitale, iar în municipiul Iași s-au născut 53.625 copii vii, 1.444 (26,927‰) având anomalii congenitale. În perioada 1985-1999, în CPG Iași, au fost examinați 221 copii, cu vârstă de 0-1 an, cu suspiciune clinică de SD, 126 fiind diagnosticați clinic (*sublotul A*), iar la 95 diagnosticul a fost confirmat citogenetic (*sublotul B*).

Metode

Metodele folosite pentru analiza pacienților investigați au fost: *clinice, epidemiologice și citogenetice*.

Elementele clinice investigate au fost: dismorfiiile evocatoare pentru SD și anomaliiile congenitale majore (2,3,11,13,17,18,19,20).

Analiza epidemiologică a vizat incidența SD la nou-născuții din județul Iași, inci-

dența SD raportată la incidența globală a anomaliilor congenitale, proporția cazurilor de SD în raport cu vârsta maternă și analiza mortalității prin SD.

Analiza cromosomică a fost efectuată prin metode citogenetice clasice și prin marcaj cromosomic metafazic, studiind minimum 32 metafaze. Studiul a vizat identificarea tipului anomaliei cromosomice și frecvența acesteia.

Datele obținute au fost comparate cu studii din literatura de specialitate, cu scopul stabilirii de corelații și evidențierea particularităților lotului nostru.

REZULTATE

Pe baza datelor clinice ale celor 221 de pacienți cu SD, am analizat un număr de 22 de semne, descrise în această afecțiune. Frecvența semnelor comune de SD pentru loturile de pacienți din cazuistica noastră este redată comparativ cu unele date din literatură (tab. I). Datorită examenului clinic insuficient nu am luat în considerare câte un caz din subloturile A și B.

Gruparea semnelor clinice în două categorii este în concordanță cu criteriile stabilite de Hall (1966) conform cărora SD trebuie suspectat clinic la nou-născut când există cel puțin 6 dintre următoarele 10 semne: hipotonie musculară, reflex Moro redus, profil facial plat, fante palpebrale mongoloide, urechi mici, rotunde, jos situate, exces de piele pe ceafă, pliu simian, hiperlaxitate articulară, pelvis displazic și clinodactilie auriculară (12).

Pentru validarea diagnosticului la pacienții fără cariotip, am verificat prezența semnelor evocatoare de SD. Mai mult de 2/3 (67,2%) dintre pacienți au 5 sau mai multe semne evocatoare, ceea ce constituie un argument în favoarea calității diagnosticului clinic stabilit în CPG Iași.

Compararea pe baza *testului t-independ* a datelor clinice caracteristice subloturilor A și B, a indicat diferențe semnifica-

TABELUL 1
Frecvența elementelor dismorfice caracteristice sindromului Down

Rezultate	Copii cu SD din județul Iași						Date din literatură	
	Sublot A		Sublot B		Total		1	2
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	%	%
Semne la nou-născut								
Hipotonie musculară	60	48	46	48,93	106	48,40	100	80
Hiperflexibilitate articulară	43	34,4	40	42,55	83	37,89	75	80
Profil facial plat	87	69,6	65	69,14	152	69,40		90
Fante palpebrale mongoloide	120	96	89	94,68	209	95,43	80	80
Urechi displazice	112	89,6	76	80,85	188	85,84		60
Exces de piele pe ceafă	91	72,8	68	72,34	159	72,60		80
Pliu simian	56	44,8	47	50	103	47,03		45
Clinodactilie	36	28,8	33	35,10	69	31,50		60
Hiperabducție femurală	14	11,2	13	13,82	27	12,32		70
Alte semne								
Brahicefalie	107	85,6	79	84,04	186	84,93	75	
Față rotundă	116	92,8	84	94,68	200	91,32		
Epicanthus	93	74,4	63	67,02	156	71,23	60	
Hipertelorism	68	54,4	48	51,06	116	52,96		
Pete Brushfield	26	20,8	18	19,14	44	20,09	55	
Gură permanent deschisă	91	71,8	61	64,89	152	69,40	60	
Macroglosie	77	61,6	50	53,19	127	57,99	55	
Anomalii palatine	23	18,4	14	14,89	37	16,89	75	
Anomalii nazale	85	68	81	86,17	166	75,79		
Gât scurt	21	16,8	22	23,40	43	19,63	60	
Măini scurte	73	58,4	70	74,46	143	65,29	65	
Degete scurte, groase	91	72,8	72	76,59	163	74,42		
Spațiu I interdigital lat la picior	31	24,8	39	41,48	70	31,96	70	

1 - Antonarakis (1998) (3); 2 - Hall (1966) (12)

tive statistic doar în cazul anomaliilor nazale ($P=0,002$) mâinilor scurte ($P=0,014$) și spațiului interdigital I lărgit la picior ($P=0,011$). În schimb, între cele 2 subloturi nu am identificat diferențe legate de frecvența semnelor clinice din scorul Hall, ceea ce prezintă importanță pentru validarea studiilor epidemiologice efectuate de noi (12).

Raportat la datele din literatura de specialitate, în cazul loturilor noastre am depistat valori semnificativ mai mari pentru: brahicefalie și fante palpebrale mongoloide și valori mai mici pentru: hiperflexibilitatea articulară, hipotonia musculară, petele Brushfield, anomaliiile palatine, clinodactilia auriculară și spațiul I interdigital lat la picior ($P<0,05$). Considerăm că, explica-

țiile discordanței pot fi multiple: *difficultăți de evidențiere a semnelor respective la nou-născut, examene clinice incomplete sau particularități ale lotului nostru pentru parametrii ușor de observat*.

Anomaliile congenitale majore au fost depistate la 82 dintre pacienții noștri (37,1%).

Anomaliile congenitale cardiace (defect septal ventricular - DSV; defect septal atrial - DSA; canal atrioventricular complet - CAVC; canal atrioventricular incomplet; transpoziție de vase mari; persistența canalului arterial; trunchi arterial comun) au fost depistate clinic la 76 pacienți (34,38%), ceea ce reflectă frecvența lor crescută în SD. În 40 de cazuri, prezența anomaliei cardiace a fost certificată ecocardiografic

TABELUL II

Incidența sindromului Down în municipiul și județul Iași, în intervalul 1985-1999: 1 - municipiul Iași; 2 - restul județului Iași; 3 - total județul Iași

An	Nou-născuți vii			Cazuri de SD			Incidență (‰ nou-născuți)		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1985	5.299	8.537	13.836	5	14	19	0,943	1,639	1,374
1986	5.706	9.346	15.052	7	15	22	1,226	1,604	1,461
1987	5.417	9.541	14.958	8	8	16	1,476	1,676	1,069
1988	4.870	9.087	13.957	7	21	28	1,437	2,310	2,006
1989	4.462	8.964	13.426	8	12	20	1,792	1,338	1,489
I	25.754	45.475	71.229	35	70	105	1,359	1,539	1,479
1990	3.776	7.701	11.477	0	11	11	0	1,428	0,958
1991	2.997	7.096	10.093	6	10	16	2,002	1,409	1,585
1992	2.659	6.646	9.305	5	5	10	1,880	1,504	1,074
1993	2.712	7.166	9.878	6	4	10	2,212	0,558	1,012
1994	2.670	7.031	9.701	3	16	19	1,123	2,275	1,958
II	14.814	35.640	50.454	20	46	66	1,350	1,290	1,308
1995	2.614	6.698	9.312	2	6	8	0,765	0,895	0,859
1996	2.473	6.692	9.165	5	5	10	2,021	0,747	1,091
1997	2.637	6.953	9.590	0	10	10	0	1,438	1,042
1998	2.673	7.050	9.723	3	6	9	1,122	0,851	0,925
1999	2.660	7.015	9.675	4	9	13	1,503	1,282	1,343
III	13.057	34.408	47.465	14	36	50	1,072	1,046	1,053
Total	53.625	115.523	169.148	69	152	221	1,286	1,315	1,306

sau anatomopatologic, fiind depistate 26 de anomalii cardio-vasculare izolate unice (65%), 9 anomalii cardiovasculare complexe (22,5%) și 5 anomalii cardiace la pacienți cu anomalii congenitale multiple (12,5%). Cele mai frecvente anomalii cardiace au fost: DSA (13 cazuri) DSV (12 cazuri) și CAVC (11 cazuri). Gravitatea anomaliilor congenitale cardiace este confirmată de numărul mare de decese, 25 dintre pacienții cu astfel de anomalii murind în primul an de viață.

Anomalii congenitale digestive (atrezie anală; stenoza duodenală; megacolon congenital; atrezie duodenală; omfalocel) au fost depistate la 9 pacienți, 5 prezentând anomalii unice, iar 4 anomalii congenitale complexe. Prezența unei anomalii congenitale digestive scade speranța de viață în SD, aspect reliefat de decesul a 7 dintre pacienții cu astfel de anomalii.

Anomaliile congenitale viscerale au cauzat 30 (46,15%) dintre cele 65 de decese înregistrate la pacienții din lotul nostru. Mortalitatea, raportată la tipul anomaliilor

congenitale, a reliefat gravitatea anomaliilor congenitale multiple, toți pacienții cu astfel de anomalii decedând în primele luni de viață.

Particularitățile corelate cu prognosticul vital rezervat al SD au fost: severitatea anomaliilor, evaluările paraclinice neperformante și absența aplicării tehnicilor chirurgicale de corecție a acestor malformații. *Aceste aspecte sunt confirmate de:* vârsta redusă de deces a bolnavilor (80% dintre decese s-au produs până la vârsta de 4 luni) și depistarea a numeroase cazuri la examenul anatomopatologic (30 din 82 - 36,58%).

Pentru lotul nostru am calculat incidența SD în municipiul și județul Iași, pentru fiecare an calendaristic, fiecare perioadă cincinală și întreg intervalul de timp (tab. II), iar datele obținute indică că incidența globală a SD a fost mai mare în restul județului Iași, comparativ cu municipiul Iași.

În ansamblu, incidența SD în județul Iași

a variat în intervalul 0,859‰-2,006‰, fiind în medie de 1,306‰ (1/769 nou-născuți), cu o valoare mediană de 1,091‰. Pentru municipiul Iași, incidența SD a variat în intervalul 0,765‰-2,212‰ (valoare medie 1,286‰, valoare mediană 1,437‰). Pentru restul județului Iași, incidența SD a variat în intervalul 0,558‰-2,310‰ (valoare medie 1,315‰, valoare mediană 1,428‰).

Analiza lotului nostru a permis calcularea *sex ratio* pentru pacienții diagnosticați cu SD, în intervalul 1985-1999. Astfel, avem 125 pacienți de sex masculin și 96 de sex feminin, *sex ratio* M : F fiind de 1,302.

Corelația dintre vârsta maternă înaintată în momentul concepției și riscul crescut de SD la descendenți a fost observată înainte de a se cunoaște etiologia cromosomică a bolii. Pentru lotul nostru, ponderea cazurilor de SD, în funcție de vârsta maternă în momentul concepției, este prezentată în tabelul III. Per total, 37% dintre pacienții cu SD au fost copii ai unor mame cu vârsta mai mare de 35 ani în momentul concepției.

Din tabelul III, se observă că 62,91% dintre copii cu SD au avut mame cu vârstă mai mică de 35 de ani în momentul concepției, ceea ce indică necesitatea aplicării unei metode de screening prenatal - triplul test și ecografia fetală - asociată cu diagnosticul citogenetic prenatal, aspect important pentru profilaxie.

Incidența SD la nou-născuți depinde de distribuția pe grupe de vârstă maternă a numărului de nașteri, calitatea recensării

cazurilor, acuratețea diagnosticului afecțiunii și de întreruperea sarcinilor cu feți cu trisomie 21 (21). În cazul lotului nostru, ultimul parametru este irelevant, deoarece în perioada analizată diagnosticul prenatal al SD nu a fost aplicat în județul Iași. Calitatea recensării cazurilor cu SD a fost bună în tot intervalul temporal, iar calitatea diagnosticului clinic a fost confirmată de numărul mare de semne prezente la pacienții investigați și de numărul redus de cazuri de observație SD neconfirmate citogenetic (6 cazuri neconfirmate la 101 analize cromosomice pentru suspiciune de sindrom Down - 5,94%).

Deoarece Serviciul de Statistică și Informatică Medicală Iași nu deține informații referitoare la indicatorul *numărul de nașteri/an de vârstă fertilă/an calendaristic*, este imposibilă cuantificarea directă a influenței vârstei materne asupra incidenței la naștere a SD. În acest context, am folosit, în scopul standardizării rezultatelor, indicele *BINSMA (Birth Index Inversely Standardised for Maternal Age)* - Indexul de nașteri standardizat în raport cu vârsta maternă definit prin relația 1 (21).

$$BINSMA = \frac{1}{n} \sum \frac{b_i}{R_i} \quad (1)$$

unde: n este numărul de nașteri în intervalul luat în considerare; b_i - numărul de copii cu SD născuți de mame cu vârsta i , iar R_i - incidența bolii la vârsta maternă i .

Am calculat indicele R_i (tabelul IV), fo-

TABELUL III
Ponderea cazurilor de sindrom Down în funcție de vârsta maternă în momentul concepției

Vârsta maternă	Sublot A (clinic)		Sublot B (citogenetic)		Total	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
< 19 ani	6	4,76	3	3,15	9	4,07
20-24 ani	24	19,04	32	33,68	56	25,33
25-29 ani	23	18,25	22	23,15	45	20,36
30-34 ani	17	13,49	12	12,63	29	13,12
35-39 ani	31	24,60	12	12,63	43	19,45
> 40 ani	25	19,84	14	14,73	39	17,64
Total	126	100	95	100	221	100

TABELUL IV

Prezentare comparativă a lotului nostru cu cel prezentat de Staples et al. (16):
1 - <19 ani; 2 - 20-24 ani; 3 - 25-29 ani; 4 - 30-34 ani; 5 - 35-40 ani; 6 - >40 ani

	Vârsta maternă					
	1	2	3	4	5	6
Număr cazuri SD lot I	9	56	45	29	43	39
Număr cazuri SD lot I corectat (b _i)	8,46	52,64	42,3	27,26	40,42	36,66
Număr cazuri SD Australia	28	139	158	139	146	122
Număr nașteri Australia	52.880	195.889	209.527	101.714	36.987	9.076
Incidență SD Australia (R _i)	0,5295	0,7095	0,754	1,366	3,947	13,442
b _i /R _i	15,977	74,193	56,1	19,956	10,24	2,272

Înșind ca date de referință rezultatele studiului epidemiologic al SD, în Australia, pentru perioada 1960-1989, efectuat de Staples et al. (16).

Ținând cont de faptul că în lotul I au fost incluși atât pacienți cu SD diagnosticați citogenetic, cât și pacienți cu SD diagnosticați clinic, am fost obligați să aplicăm un factor de corecție, bazat pe numărul de cazuri de SD neconfirmate citogenetic. Aplicând relația 1, obținem pentru datele din tabelul II, raportate la numărul de 169.148 nașteri pentru perioada 1985-1999, o valoare corectată a incidenței la naștere a SD de 1,056‰.

Pe baza analizei datelor arhivate în registrele Centrului de Patologie genetică Iași, am identificat, pentru perioada 1985-1999, 65 de pacienți cu SD, decedați în primul an de viață, la un număr total de 221 cazuri (29,41%). Cauzele de deces ale pacienților cu SD stabilite la 40 din cei 65 de decedați (61,53%) au fost: anomalii congenitale cardiace (12 cazuri - 18,45%) anomalii congenitale digestive (2 cazuri - 3,07%) anomalii congenitale multiple (5 cazuri - 7,69%), bronho-pneumopatie acută asociată sau nu cu anomalii congenitale

(21 cazuri - 32,29%). Numărul mare de decese cu cauză necunoscută (25 cazuri) sau produse de o bronhopneumopatie acută pe fond malformativ (21 cazuri) reflectă condițiile economice și sanitare precare din județul Iași.

Cariotipul a fost realizat la pacienții din sublotul B. În perioada 1985-1999 au fost efectuate 101 analize cromosomice pentru suspiciunea de SD sau observație SD (tab. V). În 95 cazuri (94,05%) suspiciunea diagnostică a fost corectă, pacienții prezentând o formă de trisomie 21, în majoritatea cazurilor o trisomie liberă omogenă. În alte 6 cazuri (6,94%) diagnosticul clinic a fost infirmat, formula cromosomică fiind normală.

DISCUȚII

Torfs și Christianson (13) au identificat o rată a anomaliilor congenitale cardiace de 55,9%, similară cu valorile raportate de Stoll et al. - 50% (1990) (3), Khoury și Erikson - 50% (1992) (22), respectiv Wells et al. - 48% (1994) (23), dar mai mare decât cea găsită de Fabia și Drolette - 28,8% (1970) (24), respectiv Kallen et al. - 25,6% (1996) (2). Rata globală, obținută

TABELUL V

Rezultatele investigației citogenetice la pacienții cu diagnostic de sindrom Down confirmat

	Sex masculin	Sex feminin	Total (%)
Trisomie 21 omogenă	53	34	87 (91,57)
Trisomie 21 în mozaic	2	1	3 (3,15)
Trisomie 21 prin translocatie Robertsoniană	1	4	5 (5,26)
Total	56	39	95

de noi prin investigarea lotului I, este de 34,38%, în condițiile diagnosticării a 76 de anomalii congenitale cardiace la 221 copii cu SD. Probabil, datele noastre sunt subestimate, datorită negeneralizării investigațiilor cardiologice complete.

Torfs și Christianson (13) au stabilit o rată a atreziei sau stenozei intestinului subțire de 4,8%, similară cu cea raportată de Stoll et al. - 4,3% (1990) (3), dar mai mare decât cea găsită de Fabia și Drolette - 2,6% (1970) (24), respectiv Kallen et al. - 2,2% la lotul suedez și 3,4% la lotul italian (1996) (2). În cazul lotului I, rata pentru atrezie sau stenoza intestinului subțire a fost de 2,71%, valoare ce se încadrează în limitele citate în literatură.

În studiul efectuat de Torfs și Christianson (13), prevalența anomaliilor anorectale (12,8‰) a fost mai mare decât cea citată de Fabia și Drolette - 7‰ (1970) (24), sau Kallen et al. - 9‰ (1996) (2), dar similară cu cea găsită de Zlotogora (1989) (25), Urioste și Martinez-Frias (1991) (26) sau Torfs și Curry (1992) (27). În lotul nostru, am identificat 2 cazuri de anomalii anorectale, ceea ce reprezintă 9‰, valoare comparabilă cu cea stabilită de Kallen et al. (1996) (2).

Pentru boala Hirschprung, prevalența găsită de Torfs și Christianson (13) a fost de 13,82‰, valoare mult mai mare decât cea identificată de Kallen et al. - 5,6‰ (1996) (2), respectiv Fabia și Drolette - 3,7‰ (1970) (24), dar asemănătoare cu cea observată de Stoll et al. - 8,8‰ (1990) (3). În lotul I am decelat un caz de megacolon - 4,45‰ - aspect concordant cu datele de literatură.

Incidența SD la nou-născuți depinde de distribuția pe grupe de vârstă maternă a numărului de nașteri, calitatea recenzării cazurilor, acuratețea diagnosticului și de întreruperea sarcinilor cu feți cu trisomie 21 (21).

Incidența globală a SD în județul Iași,

în perioada 1985-1999, a fost de 1,306‰. Această valoare este comparabilă cu datele de literatură. Lau et al. (28) au indicat o incidență de 1,28‰ de nou-născuți, Lopez et al. (1995) (29) o incidență de 1,20‰, iar Ghosh et al. - 1985) (30) o incidență de 0,9‰ nou-născuți. Incidența depistată de noi este mai mare decât cea identificată de Hoshi et al. 1999 (31) care au depistat 1.299 cazuri cu SD (incidență 0,58‰) într-un lot populațional de 2.232.694 nou-născuți din Japonia.

Pentru lotul I, valoarea corectată a incidenței la naștere a SD, conform indicelui BINSMA, este de 1,056‰. Valoarea noastră este comparabilă cu datele lui Carothers et al., care au stabilit pentru cele 47 de studii cu date controlabile o valoare mediană a indicelui BINSMA este de 0,94‰ (DS=0,1476) (21).

În lotul nostru ponderea SD raportată la totalul anomaliilor congenitale și bolilor genetice, a fost de 7,06%. Aceste date sunt comparabile cu cele relevate de Hoshi et al., care au identificat prezența a 1.299 cazuri cu SD (6,07%) din totalul de 21.371 malformații, pentru un lot de 2.232.694 nou-născuți (31).

În cazul lotului I, procentul de cazuri de copii cu SD, ale căror mame au avut vârsta mai mare de 35 de ani în momentul concepției este de 37,09%, fiind evidentă corelația între creșterea vârstei materne și riscul de boală la descendenți. Aceste date sunt comparabile cu cele citate în literatura de specialitate. Astfel, Lau et al. (28) au indicat că 41,89% dintre pacienții cu SD au fost născuți de mame cu vârstă mai mare de 35 de ani, iar Hoshi et al. (31) au arătat că 41,11% dintre copiii cu SD au fost născuți de mame cu vârsta mai mare de 35 de ani.

În perioada 1985-1999, am identificat 65 de pacienți cu SD, decedați în primul an de viață, la un număr total de 221 cazuri (29,41%). Un aspect important, ce reflectă condițiile economice și sanitare precare,

este numărul mare de decese cu cauză necunoscută (38,46%) produse de bronhopneumopatii acute (15,38%) sau asociate unor anomalii congenitale (16,91%).

Mortalitatea infantilă generală în județul Iași pentru perioada 1985-1999 a avut o valoare medie de 27,55‰, în timp ce mortalitatea medie prin SD a fost de 266,44‰. Aceste date sunt comparabile cu cele raportate de Castilla et al. (1998), care au identificat în țările Americii Latine, în perioada 1988-1992, o mortalitate prin SD de 264‰ și o mortalitate infantilă medie de 25,2‰ (32).

Pentru lotul nostru rata mortalității prin malformații congenitale cardiace izolate sau multiple a fost de 46,15%, valoare mult mai mare decât cele depistate în America de Sud (34%) (32) Danemarca (28%) (33), Canada (33%) (34), Italia (37%) (35) și Anglia (40%) (36). Astfel, devine evidentă necesitatea introducerii examenului cardiologic neonatal la copiii cu SD și implementarea tehnicilor de chirurgie cardiovasculară infantilă.

Pentru lotul nostru am stabilit că 53,84% dintre decese au fost provocate de alte cauze decât malformațiile congenitale. Această valoare este mult mai mare decât cele identificate în America de Sud (21%) (32), Italia (16%) (35), Canada (11%) (34), Anglia (10%) (36), Danemarca (7%) (33), Irlanda (4%) (37). Datele corespunzătoare lotului nostru atestă condițiile sanitare și economice precare.

Un aspect reprezentativ pentru lotul nostru este confirmarea citogenetică a suspiciunilor diagnostice la 94,23% din cazuri, ceea ce atestă corectitudinea trialului clinic. Cazurile neconfirmate citogenetic pot fi explicate de erori de diagnostic, mozaicuri somatice cu linie trisomică absentă în limfocitele T sau anomalii structurale neechilibrate de dimensiuni mici ale cromosomului 21.

Sherman et al. (1994) (38) și Yon et al., (1996) (7) au stabilit prezența trisomiei 21

omogene în 95% din cazurile cu SD. Restul cazurilor sunt: trisomii 21 în mozaic, trisomii 21 prin translocatii Robertsoniene neechilibrate și trisomii 21 parțiale. Date similare au fost citate și în alte studii de literatură (39,40,41,42).

CONCLUZII

Frecvența semnelor caracteristice sindromului Down este similară la pacienții diagnosticați clinic și la cei confirmați citogenetic, fiind concordantă cu scorul propus de Hall (12) pentru diagnosticul afecțiunii în perioada neonatală, ceea ce constituie un argument în favoarea calității diagnosticului clinic efectuat de noi.

La aproximativ 1/3 dintre cazurile de sindrom Down investigate de noi (37,1%) au fost depistate anomalii congenitale majore, unice sau multiple, care influențează decisiv morbiditatea și mortalitatea infantilă. Principalele malformații congenitale diagnosticate au fost cele cardiace (34,4%) – în special defecte septale – și cele digestive (4%), în particular cele duodenale.

Incidența sindromului Down în județul Iași, în intervalul 1985-1999, a fost de 1,3‰ (1/739) nou-născuți, similară datelor din literatură, reprezentând 7% din toți copiii născuți cu anomalii congenitale. Sex ratio M:F de 1,3 este, de asemenea, concordant cu datele altor studii internaționale.

În cazul lotului analizat de noi, aproximativ 1/3 din cazurile de sindrom Down (37%) au avut mame cu vârsta mai mare de 35 ani în momentul concepției, confirmând relația cunoscută dintre vârsta maternă înaintată și riscul crescut de sindrom Down.

La pacienții cu sindrom Down, mortalitatea crescută în primul an de viață (29,4% dintre bolnavi) este corelată cu prezența malformațiilor congenitale de cord și a infecțiilor grave, mortalitatea medie prin sindrom Down fiind de 10 ori mai mare decât mortalitatea infantilă globală.

Analiza citogenetică a 101 pacienți cu

sindrom Down a confirmat supoziția clinică într-o mare proporție de cazuri (94,05%), demonstrând acuratețea diagnosticului clinic. La 91,57% din pacienți a existat o trisomie 21 omogenă, 3,15% din cazuri au

avut un mozaic cromosomic 46/47, +21, iar restul pacienților (5,26%) au avut translocatii Robertsoniene neechilibrate. Aceste valori sunt similare cu datele citate în literatura de specialitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Huether CA, Martin RLM, Stoppelman SM et al. Sex ratio in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. *Am J Med Genet* 1996; 63: 492-500.
2. Khoury MJ, Erikson JD. Improved ascertainment of cardiovascular malformations in infants with Down's syndrome, Atlanta, 1968 through 1989. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1457-1464.
3. Antonarakis SE, Petersen SB, McInnis MG et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 544-550.
4. Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998; 18: 9-20.
5. Muller F, Rebiffe M, Taillandier A, Oury J, Mornet E. Parental origin of the extra chromosome in prenatally diagnosed fetal trisomy 21. *Hum Genet* 2000; 106: 340-344.
6. Shaffer LG, McCaskill C, Haller V, Brown JA, Jackson-Cook CK. Further characterization of 19 cases of *rea(21q21q)* and delineation as isochromosomes or Robertsonian translocation in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1218-1222.
7. Yon PW, Freeman SB, Sherman SL et al. Advanced maternal age and the risk of Down syndrome characterized by the meiotic stage of the chromosomal error: a population-based study. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 628-633.
8. Epstein CJ, Korenberg JR, Anneren G et al. Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 207-235.
9. Hernandez D, Fisher EMC. Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1411-1416.
10. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4997-5001.
11. Antonarakis SE. 10 years of genomics, chromosome 21 and Down syndrome. *Genomics* 1998; 51: 1-16.
12. Hall B. Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr* 1966; 5: 4-11.
13. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individual in a large population-based registry. *Am J Med Genet* 1998; 77: 431-438.
14. Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT. Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *TIG* 2001; 17: 83-88.
15. Hook EB, Cross PK, Mutton DE. Female predominance (low sex ratio) in 47, +21 mosaics. *Am J Med Genet* 1999; 84: 316-319.
16. Staples AJ, Sutherland GR, Haan EA, Clisby S. Epidemiology of Down syndrome in South Australia. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1014-1024.
17. Bendayan I, Casaldaliga J, Fuster M, Sanchez C, Girona J, Goncalves A. Evolucion de un grupo de 265 niños con síndrome de Down, la mayoría afectados de cardiopatía congénita. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down* 2001; 5: 34-40.
18. Ferencz C, Neil CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JJ, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study. *J Pediatr* 1989; 114: 79-86.
19. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 213-217.

20. Pradat SM. Epidemiology of major congenital heart defects in Sweden, 1981-1986. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 211-215.
21. Carothers AD, Hecht CA, Hook EB. International variation in reported livebirth prevalence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age. *J Med Genet* 1999; 36: 386-393.
22. Khoury MJ, Erikson JD. Improved ascertainment of cardiovascular malformations in infants with Down's syndrome, Atlanta, 1968 through 1989. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1457-1464.
23. Wells GL, Barker SE, Finley SC, Colvin E, Finley WH. Congenital heart disease in infants with Down's syndrome. *South Med J* 1994; 87: 724-727.
24. Fabia J, Drolette M. Malformation and leukemia in children with Down's syndrome. *Pediatrics* 1970; 45: 60-70.
25. Zlotogora J, Abu-Dalu K, Lernau O, Sagi M, Voss R, Cohen T. Anorectal malformations and Down syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 34: 330-331.
26. Urioste M, Martinez-Frias M-L. Anorectal anomalies and Down syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 39: 493-496.
27. Torfs CP, Curry CJR. Anorectal and esophageal anomalies with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 847-852.
28. Lau TK, Fung HY, Rogers MS, Cheung KL. Racial variation in incidence of trisomy 21: survey of 57,742 Chinese deliveries. *Am J Med Genet* 1998; 75: 386-388.
29. Lopez PM, Stone D, Gilmour H. Epidemiology of trisomy 21 in a Scottish city. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9: 331-340.
30. Ghosh A, Woo JSK, Chan CL et al. Down syndrome and maternal age in Hong Kong Chinese. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1985; 11: 93-98.
31. Hoshi N, Hattori R, Hanatani K et al. Recent trends in the prevalence of Down syndrome in Japan, 1980-1997. *Am J Med Genet* 1999; 84: 340-345.
32. Castilla EE, Rittler M, daGraca Dutra M et al. Survival of children with Down syndrome in South America. *Am J Med Genet* 1998; 79: 108-111.
33. Mikkelsen M, Poulsen H, Nilesen KG. Incidence, survival, and mortality in Down syndrome in Denmark. *Am J Med Genet* 1990; Suppl. 7: 75-78.
34. Baird PA, Sadovnik AD. Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr* 1987; 110: 849-854.
35. Mastroiacovo P, Bertollini R, Corchia C. Survival of children with Down syndrome in Italy. *Am J Med Genet* 1992; 42: 208-212.
36. McGrother CW, Marshall B. Recent trends in incidence, morbidity and survival in Down's syndrome. *J Mental Defic Res* 1990; 34: 49-57.
37. Hayes C, Johnson Z, Thornton L et al. Ten-years survival of Down syndrome births. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 822-829.
38. Sherman SL, Petersen MB, Freeman SB et al. Non-disjunction of chromosome 21 in maternal meiosis I: evidence for a maternal age-dependent mechanism involving reduced recombination. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1529-1535.
39. Antonarakis SE, Adelsberger PA, Peterson MB, Binkert F, Schinzel AA. Analysis of DNA polymorphisms suggests that most de novo dup(21q) chromosomes in patients with Down syndrome are isochromosomes and not translocations. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 968-972.
40. deGrouchy J, Turlau C. *Clinical Atlas of Human Chromosomes*. New York: John Wiley and Sons, 1984, 200-203.
41. Hassold TJ, Sherman S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. *Clin Genet* 2000; 57: 95-100.
42. Shaffer LG, McCaskill C, Haller V, Brown JA, Jackson-Cook CK. Further characterization of 19 cases of re(21q21q) and delineation as isochromosomes or Robertsonian translocation in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1218-1222.

IMPORTANȚA SINDROMULUI KLINEFELTER ÎN PATOGENIA INFERTILITĂȚII MASCULINE

Carmen-Elena Pralea, Gr. Mihalache

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

Disciplina de Anatomie și Embriologie

IMPORTANCE OF KLINEFELTER SYNDROME IN MALE INFERTILITY PATHOGENESIS (Abstract): Klinefelter syndrome, the most known hypogonadotropic hypogonadism, is associated typically with two X chromosomes and one Y chromosome (47,XXY). The signs and symptoms of these conditions typically become more severe as the number of X chromosomes increases. **Aim:** To reveal the role of Klinefelter syndrome in pathogenesis of male infertility. **Material and methods:** The study included 20 men hospitalized and treated in the Endocrinology Clinic, Iași. The age of patients was between 19 years and 44 years. They made next investigations: clinical, biological and semen examination, testis echography and biopsy, test Elisa, Barr's test, psychological evaluation and psycho-analysis. Diagnosis of Klinefelter syndrome is made by examining chromosomes for evidence of more than one X chromosome present in a male. **Results:** All patients are characterized by chromosomal abnormalities, small penis, small firm testicles with hyalinization and fibrosis of the seminiferous tubules, underdevelopment of secondary sexual characteristics, abnormal body proportions (long legs, short trunk), sexual problems, azoospermia, infertility and increased urinary excretion of gonadotropin. 14 cases had gynecomastia and 2 cases presented anti-sperm antibodies. The following test results may be found: karyotyping chromosome shows 47 XXY; positive test Barr; semen count-low; serum testosterone- low; serum luteinizing hormone (LH) - high; serum follicle stimulating hormone (FSH) - high; serum estradiol levels (a type of estrogen)-high, testicle size measurement < 10 cc. **Conclusions:** Klinefelter syndrome is a chromosomal condition that affects male sexual development, preventing the testicles from functioning normally and reducing the levels of testosterone. Low Testosterone can lead to breast development (gynecomastia), decreased libido, incomplete masculinization with female body hair distribution (sparse facial, armpit, and pubic hair) and an inability to father children (infertility). The decreased testosterone also causes an increase in two other hormones, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). The increased amount of FSH and LH cause hyalinization and fibrosis, the growth of excess fibrous tissue, in the seminiferous tubules, where the sperm are normally located. As a result, the testicles appear smaller and firmer than normal. Men with Klinefelter syndrome are infertile because they cannot make sperm. Testosterone therapy may help to produce more normal development including more muscle mass, hair growth and increased sex drive. Testosterone supplementation will not increase testicular size, decrease breast growth or correct infertility. There is no treatment available to change chromosomal makeup. **Key words:** INFERTILITY, CHROMOSOMAL ABNORMALITIES, KARYOTYPE, AZOOSPERMIA

Sindromul Klinefelter și variantele sale de hipogonadism hipergonadotrop prepu-
sexuale cromozomiale afectează 0,21% bertar, sindromul Klinefelter reprezintă o
dintre bărbați. (1) Cea mai cunoscută formă cauză importantă de infertilitate masculină,

cromozomul X suplimentar determinând dis-genezie testiculară cu dispariția progresivă a celulelor germinale și deficit în sinteză testosteronului.

Sindromul Klinefelter, determinat de trisomia XXY, se caracterizează prin hipotrofie gonadală cu hialinizarea tubilor seminiferi și azoospermie, ginecomastie și hipergonadotrofinurie (2).

Lucrarea de față și-a propus să analizeze impactul acestui sindrom asupra diferențierii sexuale masculine și infertilității umane.

MATERIAL ȘI METODE

Am luat în studiu un lot de 20 persoane de sex masculin, cu disfuncții sexuale care afectau capacitatea de reproducere.

Acești pacienți internați în Clinica de Endocrinologie a Spitalului Universitar "Sf. Spiridon", au fost supuși mai multor investigații, cum ar fi: testul Barr pe frotiuri obținute din sângele periferic, colorate May-Grunwald-Giemsa, pentru stabilirea prezenței cromatinei sexuale; analiza cromozomică, în vederea realizării cariotipului; testul ELIZA pentru dozajul hormonal; determinarea spermogramei, morfogramei; radiografie selară; ecografie testiculară; biopsie testiculară; examen psihiatric și psihologic. Din foile de observație au fost analizați următorii parametri: vârstă, mediu socio-economic de proveniență, nivel intelectual, diagnostic clinic și paraclinic, examenul anatomo-patologic și tratamentul.

REZULTATE

Din lotul de 20 indivizi luați în discuție, cu vârste între 19 și 44 ani, toți prezentau dezechilibre hormonale asociate cu anomalii cromozomiale și infertilitate. 13 bolnavi provin din mediul urban și 7 din mediul rural. Din antecedentele patologice reținem infertilitate de cuplu, hipotrofie testiculară și caractere sexuale secundare diminuate.

Scheletul prezintă proporții anormale cu apariția unui habitus hipoandric (6 ca-

zuri), macroskel (4 cazuri), eunuroid (7 cazuri) sau ginoid (3 cazuri), masă musculară normală sau redusă, dar cu forță musculară redusă.

14 cazuri prezintă ginecomastie de dimensiuni moderate și frecvent asimetrică, rezultatul unei hiperplazii intercanaliculare.

9 dintre subiecți prezintă simptome de masă selară sau supraselară, cum ar fi cefaleea sau afectarea vizuală, cazuri în care radiografia sellară arată o șa ovalară, cu contur corect și de dimensiuni reduse sau o șa turcească mică, închisă cu diafragm. Aceste cazuri au prezentat și un nivel crescut al prolactinei serice (> 18 ng/ml).

Spermograma relevă azoospermie pentru toți pacienții. 2 cazuri prezintă anticorpi antispermatici dirijați împotriva structurilor de la nivelul capului spermatozoidului, identificați prin IF (imunofluorescență indirectă).

Pentru determinarea nivelurilor plasmatice ale testosteronului, FSH, LH și estradiolului se face testul ELISA. Dozările hormonale arată un FSH crescut (> 15 mUI/ml), LH crescut (> 15 mUI/ml), testosteronul scăzut (< 280 ng/dl) și nivel crescut al estradiolului plasmatic (> 40 pg/ml).

Examinarea microscopică a frotiurile obținute din sângele periferic și colorate May-Grunwald-Giemsa, evidențiază prezența la nivelul polimorfonucleotelor neutrofile a cromatinei sexuale (test Barr pozitiv) (fig. 1).

În urma procesului de stabilire a cario-

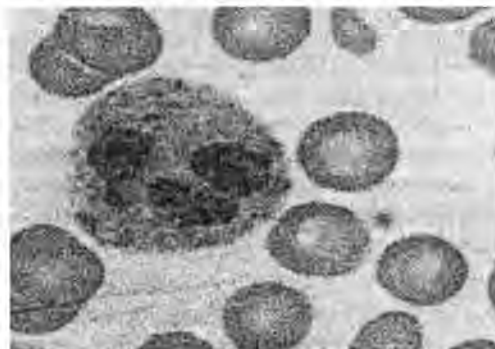


Fig. 1. Test Barr pozitiv



Fig. 2. Cariogramă. Cariotip 47,XXY

tipului, se constată că acesta este 47,XXY, caracteristic sindromului Klinefelter (fig. 2).

Ecografia testiculară confirmă hipotrofia testiculară iar examinarea histologică a țesutului testicular relevă anomalii de tubi seminiferi ce includ scăderea diametrului tubilor seminiferi, celule germinale așezate în grămezi în lumenul tubilor și hialinizare peritubulară. Histologic se constată hialinizarea tubilor seminiferi și o creștere aparentă în densitate a celulelor Leydig.

Rezultatele examenului psihologic al pacienților analizați, oscilează între personalitate aparent normal dezvoltată cu tendință ușoară de evitare, dezvoltare emotivă discretă pe fond disvegetativ, structură anxioasă a personalității pe fond hiperemotiv și deficit vegetativ asociat, structură dizarmonică de personalitate pe fond somatogen sau funcție de cunoaștere în limite normale. Nu au fost observate tulburări psihotice la momentul examinării.

Toți pacienții au fost tratați cu Testolent, o fiolă la 14 zile timp de mai multe luni. În urma administrării testosteronului s-a observat îmbunătățirea dezvoltării psihice și sexuale, inclusiv creșterea părului pubian și a penisului, îngroșarea vocii și creșterea rezistenței mușchilor.

DISCUȚII

Clinic, sindromul Klinefelter se caracterizează prin testicule mici, ginecomastie, androgenizare incompletă și infertilitate. Tabloul clinic sugestiv pentru sindromul Klinefelter se întâlnește de regulă după pubertate, când testiculele nu se dezvoltă, rămânând mici, rotunde sau ovalare, uneori moi, alteori dure, în contrast cu epididimul, scrotul, prostata și penisul care, de regulă, sunt normale. Această discrepanță, cunoscută ca disociație peno-orhitică, constituie un semn patognomonic.

Valorile taliei se situează, de regulă, deasupra mediei normale datorită dezvoltării disproporționate a membrilor inferioare în raport cu trunchiul, însă înălțimea nu poate constitui un semn de diagnostic deoarece aceasta poate varia. Diferențierea sexuală secundară este deficitară, și anume: pilozitatea pubiană este subdezvoltată cu aspect triunghiular, pilozitatea tronculară absentă iar cea facială absentă sau rară și cu creștere lentă, voce înaltă și adipozitate de tip ginoid.

Activitatea sexuală este întotdeauna deficitară și după o perioadă inițială mai mult sau mai puțin satisfăcătoare, scade și dispare, astfel că după 30 de ani acești pacienți sunt inerți sexual. Libidoul se menține une-

ori la nivel ridicat, alteori diminuează semnificativ iar declinul potenței, dorinței sexuale și aspectul hipogonadic se accentuează cu înaintarea în vârstă.

Tulburările psihologice se caracterizează printr-un deficit intelectual moderat, care crește paralel cu numărul cromozomilor X. Tratatamentul inadecvat al hipogonadismului din cadrul sindromului Klinefelter are un impact psihosocial negativ (3). La indivizii afectați apar frecvent tulburări psihiatrice ca nevroze, manifestări al unui comportament antisocial și chiar psihoze.

Diagnosticul de certitudine este stabilit de investigații citogenetice, care stabilesc etiologia prin prezența cromatinei sexuale (test Barr pozitiv) și a cariotipului 47,XXY sau variante (46,XY/47,XXY, 45X/46,XY/47,XXY, 46,XX/47,XXY, 46,XY/47,XXY, 48,XXXY).

Bărbații cu sindrom Klinefelter și cu mozaic 47,XXY/46,XY pot avea o spermatogeneză afectată variat. Mozaicism-ul 47,XXY/46,XX cu clinică sugestivă pentru sindromul Klinefelter este foarte rar întâlnit, în literatură fiind descrise doar 10 cazuri (4).

Anomaliile cromozomiale mitotice pot fi regăsite la 2-3% dintre pacienții consultați pentru infertilitate masculină. Sindromul Klinefelter este mai frecvent întâlnit, dar și alte aberații cromozomiale pot exista (5). Genotipul anormal determină fibroza țesutului intertubular și hialinizarea tubilor seminiferi cu azoospermie. În aceste cazuri se face testul Barr, cromatina sexuală fiind evidențiată la 1-3% dintre pacienții consultați pentru infertilitate. Pentru pacienții cu oligospermii severe sau azoospermie, procentul testului Barr pozitiv poate fi de 10-15% (6).

Analiza spermei umane este o metodă simplă cu care se poate începe evaluarea de laborator a bărbatului infertil. Spermograma este o examinare simplă și extrem de utilă pentru explorarea funcției testiculului

și reprezintă examinarea macroscopică și microscopică a spermei eliberată în urma unei ejaculări. În cazul sindrom Klinefelter regula este azoospermie, însă în unele cazuri cu mozaic 46,XY/47,XXY, mai ales la vârste tinere, poate fi depistată o oligospermie.

O spermogramă care prezintă diferite modificări va orienta spre alte analize care să elucideze cauzele și gradul infertilității masculine. În continuare se pot face următoarele determinări hormonale: de hormoni testiculari (testosteron, testoteron liber), de FSH și LH (ambii hormoni sunt produși de hipofiză și stimulează activitatea celulelor testiculare și producția de spermatozoizi); de prolactină (a cărei producție în exces determină o scădere a hormonilor testiculari și a producției de spermatozoizi, iar în cazurile mai avansate pot apare și tulburări de dinamică sexuală, până la impotență).

Prepubertar, examenele biologice nu aduc nici un fel de informații asupra funcției gonadale, însă postpubertar apar modificări semnificative.

În aprecierea secvenței investigațiilor hormonale se pornește de la premisa că deficitul de androgeni antrenează creșterea compensatorie a LH, iar anomaliile spermatogenezei se soldează imediat cu creșterea nivelului FSH. Deoarece excesul de prolactină inhibă secreția de gonadotropi și răspunsul gonadal la gonadotropi, determinarea prolactinei este esențială în algoritmul diagnostic al hipogonadismelor masculine. Măsurarea prolactinei serice este importantă la bărbații cu disfuncții sexuale, afectarea libidoului, volum redus spermatic sau o posibilă tumoră hipofizară (7).

În cazul sindromului Klinefelter, dozările hormonale arată un FSH foarte crescut, LH crescut sau normal, testosteronul la limita inferioară a normalului sau scăzut și nivel crescut al estradiolului plasmatic (8, 9, 10). Nivelul gonadotrofinelor urinare crește,

în special LH-ul și mai puțin FSH-ul.

Deși celulele Leydig sunt numeric normale sau hiperplastice, rata producției de androgeni deficitară conduce la niveluri crescute ale hormonilor gonadotropi (FSH, LH). Excesul de LH determină o secreție crescută a estradiolului la nivel testicular, modificarea raportului testosteron/estradiol și apariția ginecomastiei în majoritatea cazurilor. Dacă valorile hormonale sunt normale se fac în continuare determinări imunologice, în special dozarea anticorpilor antispermatozoizi. Există cazuri în care organismul poate produce anticorpi împotriva propriilor spermatozoizi ceea ce poate determina distrugerea sau imobilizarea spermatozoizilor).

Ecografia testiculară poate fi utilă pentru detectarea unor anomalii (cum ar fi varicocele sau chiar eventuale tumori) ori afecțiuni la nivel testicular care ar împiedica formarea și eliberarea normală a spermei.

În cazul sindromului Klinefelter, biopsia testiculară are mai curând valoare științifică. Până la pubertate gonadele au structură normală. Numai dimensiunile tubilor par ceva mai mici decât cele ale copiilor de aceeași vârstă. S-a remarcat uneori că numărul celulelor germinale este ceva mai mic decât al seriei martor. Postpubertar apar modificări caracteristice, care se accentuează paralel cu vârsta: tubii mici și sclerozați, conțin numai celule Sertoli și extrem de rar celule ale liniei germinale oprite în stadiul de spermatocit; uneori, datorită hialinizării intense, tubul are aspect de „ghem de câlți”; alteori tubii dispar; celulele Leydig sunt prezente, uneori rare, alteori hipertrofice și hiperplazice, formând grămezi pseudoadenomatoase; leziunile gonadale diferă de la un bolnav la altul și în cadrul aceleiași gonade de la o regiune la alta (11).

Biopsia testiculară reprezintă un examen invaziv, greu acceptat de pacient dar care permite precizarea diagnosticului etiologic

în anumite forme clinice și aprecierea procesului de spermatogeneză și în consecință aprecierea eficienței unui tratament.

Tratatamentul aplicat în toate cazurile a vizat dezvoltarea caracterelor sexuale secundare la pubertate și menținerea acestora prin aportul exclusiv al androgenilor. Este necesară asistența psihologică și tratament psihiatric în cazurile cu tulburări mintale. Ginecomastia se poate trata chirurgical.

Bărbații cu insuficiență testiculară primară și nivel crescut de FSH datorate sindromului Klinefelter nu sunt candidați la terapia de infertilitate deoarece aceasta este definitivă, fara soluție terapeutică. În cazul mozaicismelor se poate tenta recoltarea prin biopsie testiculară a spermatozoizilor sau a celulelor imature ale liniei spermatice și utilizarea lor pentru fertilizarea in vitro a ovulului și transfer de embrion (12).

CONCLUZII

Sindromul Klinefelter este caracterizat prin sex gonozomial XXY (clasic), morfotip sexual diferențiat în 4 categorii, disociație peno-orhitică, caractere sexuale diminuate, nivel intelectual mediu spre redus, tulburări de personalitate secundare infertilității și dezvoltării sexuale inadecvate.

Nivelul redus al testosteronului determină ginecomastie, scăderea libidoului, masculinizare incompletă și infertilitate. De asemenea determină creșterea nivelurilor FSH-ului și LH-ului, care conduc la hialinizarea și fibroza tubilor seminiferi, reducând volumul testicular.

Investigațiile citogenetice stabilesc etiologia prin prezența cromatinei sexuale și a cariotipului, care oferă o privire de ansamblu asupra profilului genetic al individului studiat. Analiza cariotipului este indispensabilă la toți pacienții ce prezintă o azoospermie secretorie sau o oligospermie severă.

Aplicarea testului Barr și a testelor ELISA

permit selectarea inițială și diagnosticarea pacienților cu disfuncții sexuale, iar spermograma este una din investigațiile cele mai importante pentru stabilirea responsabilității masculine în cazurile de infertilitate de cuplu.

Tratamentul se începe numai după un bilanț clinic și paraclinic complet, scopul acestuia fiind doar inducerea și menținerea caracterelor sexuale secundare normale, nu și rezolvarea infertilității care este definitivă.

BIBLIOGRAFIE

1. De Brackeleer M, Dao T-N. Cytogenetic studies in male infertility: A review. *Hum Reprod* 1991; 6: 244-246.
2. Bîna M-N. *Elemente de patologie genitală externă la bărbat*. București: Ed. Militară, 1998.
3. Simm PJ, Zacharin MR. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome—a 10 year review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(4): 499-505.
4. Velissariou V, Christopoulou S, Karadimas C et al. Rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome: case report. *Eur J Med Genet* 2006; 49(4): 331-337.
5. Ștefănescu D-T, Călin G, Ștefănescu F. *Genetică Medicală Progrese Recente*. București: Ed. Tehnică, 1998.
6. Raicu P, Anghel I, Stoian V et al. *Genetică- metode de laborator*. București: Ed. Academiei, 1983.
7. Zbranca E. *Endocrinologie. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine*. Iași: Ed. Polirom, 1999.
8. Bourgeron T, Barbaux K, McElreavey K, Fellous M. La génétiques de la stérilité masculine. *M S - Med Sci* 1996; 12: RI-VIII.
9. Bouvattier C, Christin-Maitre S, Bouchard P. Anomalies génétiques entraînant des troubles de la reproduction. *References en Gynecologie Obstetrique* 1996; 4: 317-338.
10. de Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997; 349: 787-790.
11. Ionescu B, Dumitrache C, Maximilian C. *Patologia sexualizării*. București: Ed. Medicală, 1980.
12. Protopopescu DM. *Infertilitatea. Fertilizarea in vitro și reproducerea asistată*. București: Ed. Meteora Press, 2001.

NOUTĂȚI

ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ

Artrita juvenilă idiopatică este un termen larg care descrie un grup heterogen de artrite de o cauză necunoscută, ce debutează după vârsta de 16 ani. Acest termen include mai multe categorii, fiecare cu o metodă distinctă de prezentare, cu semne clinice, simptome și în unele cazuri cu antecedente genetice. Cauzele bolii sunt foarte puțin înțelese, dar par a fi legate atât de factorii genetici cât și de cei mezologici, fapt tradus prin heterogenitatea bolii. Deși nici unul dintre medicamentele disponibile nu au un potențial curativ, prognosticul s-a ameliorat semnificativ printr-o gestionare mai eficientă a bolii. Cele mai importante substanțe medicamentoase au fost considerate anticitokinele, care s-au dovedit o opțiune valoroasă pentru pacienții rezistenți la agenții antireumatici convenționali. Progresele viitoare în abordarea acestei maladii pot veni dintr-o tratare diferită a patogenezei, care să contribuie la înțelegerea mecanismelor legate de răspunsul imun și de procesele inflamatorii, respectiv din sintetizarea unor molecule noi, capabile să inhibe mecanismele patogenice (Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767-778).

F.D. Petrariu

INFLUENȚA TERAPIEI nCPAP ASUPRA SISTEMULUI NERVOS AUTONOM LA PACIENȚII CU SAOS

Elena Corina Mucenica¹, Daniela Boișteanu², Gabriela Vasiloiu¹,
A. Cernomaz¹, Raluca Asandei¹, J.A. Wirth³

¹ Spitalul Clinic Pneumologie Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

² Disciplina de Pneumologie

³ Institut für Schlafdiagnostik und Therapie Alfeld

THE INFLUENCE OF nCPAP THERAPY ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION IN OSA PATIENTS (Abstract): Obstructive sleep apnea (OSA) can induce severe arrhythmias, including prolonged periods of asystole and heart block. Heart rate variability (HRV) has gained importance as a technique employed to explore the autonomic nervous system (ANS) which plays an important role in arrhythmogenesis. **Aims:** Our aim was to investigate nocturnal HRV by spectral analysis of RR intervals before and after continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy. **Methods:** To confirm the relation between OSA and ANS dysfunction, we prospectively investigated ANS function in 24 patients (18 males, mean age 53 years) with moderate or severe OSA. Overnight polysomnography was performed before and after nCPAP therapy. We analyzed apnea/hypopnea index (AHI), desaturation index, mean arterial oxygen saturation, mean and standard deviation (SD) for nocturnal HRV triangular index and pNN50 before and after initiating CPAP treatment. **Results:** AHI decreased markedly from 51 to 3 events/h, desaturation index decreased from 45,9 to 3,62 events/h, and mean arterial oxygen saturation improved from 92,15% to 94,8%. Nocturnal HRV triangular index decreased from 18,3 to 12,85 as well as nocturnal pNN50 in all patients after initiating nCPAP therapy, suggesting that efficient nCPAP therapy may restore nocturnal autonomic defects, characteristic of severe and moderate OSA, as proven in previous studies. **Conclusions:** Abnormalities in cardiovascular variability may be implicated in the subsequent development of cardiovascular diseases in patients with OSA. These results suggest that impaired ANS function is present in patients with OSA and can be improved by successful nCPAP therapy. **Key words:** SLEEP APNEA, AUTONOMIC DYSFUNCTION, nCPAP

Studiile experimentale și cercetările epidemiologice din ultimii ani indică sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) ca factor de risc independent pentru hipertensiunea arterială (HTA), infarctul miocardic acut și accidentele vasculare cerebrale (1,2). Mecanismele fiziopatologice ale corelației dintre SAOS și afecțiunile cardiovasculare sunt neclare dar studii recente sugerează ca factor etiopatogenic disfuncția sis-

temului nervos autonom (vegetativ) (3). Pe de altă parte, tratamentul de lungă durată prin ventilație non invazivă cu presiune pozitivă continuă pe masca nazală (nCPAP) conduce la diminuarea semnificativă a presiunii arteriale sistemice diurne și nocturne la pacienții cu SAOS, îndeosebi la pacienții hipertensivi netratați (4). Studiile recente au demonstrat existența unei interrelații semnificative între sistemul nervos autonom

și mortalitatea cardiovasculară, inclusiv moartea subită cardiacă. Dovezile experimentale ale asocierii aritmiilor fatale cu disfuncțiile sistemului nervos vegetativ (5) (creșterea activității simpatice sau diminuarea activității vagale) au intensificat eforturile de dezvoltare a markerilor cantitativi ai activității autonome. Variabilitatea frecvenței cardiace - HRV - reprezintă unul din acești markeri. Variația intervalelor RR poate fi detectată non-invaziv prin metode de analiză spectrală și geometrică a traseelor electrocardiografice (ECG) și a fost validată ca metoda non-invazivă de evaluare a controlului cardiac vegetativ (1,6). HTA și infarctul miocardic se asociază cu reducerea HRV, prin reducerea LF - low frequency - și a puterii totale (total power). Aceste afecțiuni au fost asociate cu o prevalență crescută a SAOS (7,8). Reducerea HRV diurne la pacienții cu SAOS comparativ cu subiecții control pare a fi implicată în dezvoltarea bolilor cardiovasculare la acești pacienți.

În studiul nostru ne-am propus să investigăm variabilitatea frecvenței cardiace nocturne la pacienții cu SAOS prin monitorizarea oscilațiilor spectrale ale intervalelor RR și a duratei intervalelor RR înainte și după tratament. Ipoteza studiului a fost asocierea apneilor și hipopneilor cu modificări simpato-vagale și normalizarea lor după inițierea terapiei nCPAP.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am investigat prospectiv un grup de 24 pacienți (18 bărbați și 6 femei, vârsta medie 53 ani) cu SAOS moderat și sever. Pacienții au fost investigați polisomnografic pe parcursul a 2 nopți: prima pentru stabilirea diagnosticului de SAOS și a doua pentru inițierea terapiei prin ventilație non-invazivă tip nCPAP (nasal Continuous Positive Airway Pressure). Criteriile de excludere au fost diabetul zaharat, aritmii cardiace majore și insuficiența cardiacă congestivă. Înregistrările polisomnografice au inclus 4

derivații EEG (C4-A1, C3-A2, O1-A2, O2-A1), 2 derivații electrooculografice EOG, 1 derivație electromiografică mentonieră EMG, 1 derivație ECG, înregistrarea fluxului aerian naso-bucal prin intermediul unei canule nazale, presiunea dispozitivului nCPAP, saturația O_2 arterial prin pulsoximetrie nocturnă și mișcările respiratorii toraco-abdominale. Polisomnografiile au fost corectate manual după criteriile Rechtschaffen și Kales.

Activitatea sistemului nervos autonom a fost estimată printr-o metodă non invazivă ce a constat în analiza variabilității ritmului cardiac apreciat prin intermediul intervalelor RR măsurate pe traseul EKG înregistrat nocturn, pre și post demarării terapiei cu nCPAP. Parametrii statistici utilizați pentru caracterizarea variabilității ritmului cardiac au fost reprezentați de HRV triangular index și pNN50.

Pentru fiecare pacient au fost analizate: IAH (index apnei și hipopneei = nr.apnei și hipopneei/ora de somn), indexul de desaturări (nr. desaturări > 4% pe ora de somn), SAO_2 medie și minimă, indexul triunghiular al HRV și pNN50 înainte și după inițierea ventilației non invazive.

Definiții

Stadiile somnului au fost stabilite conform criteriilor Rechtschaffen și Kales (9, 10). Apneile au fost definite ca întreruperea fluxului aerian la nivel oronazal pentru mai mult de 10s. Hipopneile au fost definite ca reducerea pentru mai mult de 10s a fluxului aerian la nivel oronazal cu mai mult de 50% comparată cu amplitudinea maximă pe durata a 2 min precedente, asociată fie unei desaturări de 4%, fie unei microtreziri.

Analiza statistică

Au fost calculate media și deviațiile standard pentru indicii menționați anterior. Semnificația statistică a diferențelor între valorile urmărite înainte și după tratament a fost realizată utilizând testul t-student (paired samples, one tailed). Au fost considerate semnificative valorile $p > 0.05$.

TABELUL I
Rezultatele analizei HRV ale lotului de pacienți

Parametri	Pacienți cu SAOS înainte de CPAP Media $\pm$ DS	Pacienți cu SAOS înainte de CPAP	Pacienți cu SAOS după CPAP Medie $\pm$ DS	Pacienți cu SAOS după CPAP
Număr pacienți	24		24	
Vârsta (ani)	53,11 $\pm$ 11,57	32 - 75	53,11 $\pm$ 11,57	32 - 75
Sex masculin	18		18	
IMC kg.m ²	30,1 $\pm$ 9,7	21,4 - 42,7	30,1 $\pm$ 9,7	21,4 - 42,7
AHI n/h	51,15 $\pm$ 23,05	19 - 82	3,00 $\pm$ 3,719	0 - 10
I des n/h	45,92 $\pm$ 27,7	13 - 88	3,62 $\pm$ 5,56	0 - 19
SaO ₂ % med	92,15 $\pm$ 3,71	84 - 97	94,08 $\pm$ 2,929	86 - 97
SaO ₂ % min	80,23 $\pm$ 7,86	63 - 92	86,38 $\pm$ 8,827	62 - 93
HRV	18,31 $\pm$ 7,11	9 - 31	12,85 $\pm$ 3,555	8 - 19
pNN50	21,23 $\pm$ 9,7	2 - 53	14,38 $\pm$ 8,6	1 - 37

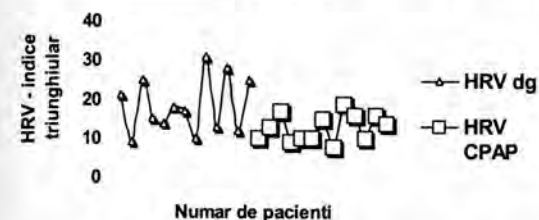


Fig. 1. Evoluția HRV (indice triunghiular) la pacienții cu SAOS, înainte și după tratament cu nCPAP

REZULTATE

IAH a scăzut semnificativ statistic de la 51 la 3 evenimente respiratorii/oră după inițierea terapiei nCPAP, indicele de desaturări de la 45,9 la 3,62 /ora, iar SAO_2 medie s-a îmbunătățit de la 92,15% la 94,8%. Indicele triunghiular HRV nocturn a variat de la 18,3 la 12,85 ($p = 0,007$) (fig. 1) ca și indicele pNN50 ($p = 0,003$) (fig. 2) la toți pacienții investigați după inițierea terapiei nCPAP, sugerând că terapia CPAP eficientă poate ameliora defectele sistemului nervos autonom caracteristice SAOS moderat și sever, fapt demonstrat de studii efectuate anterior. Datele obținute sunt prezentate în tabelul I.

DISCUȚII

Durata intervalelor RR reflectă activitatea simpatică și este puternic influențată de o eventuală apariție a unui eveniment de

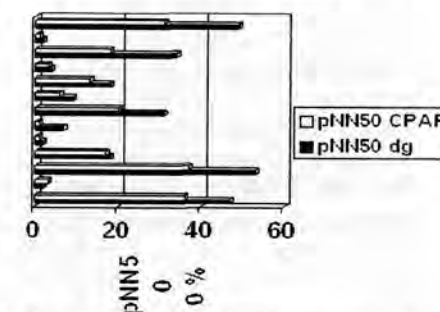


Fig. 2. Evoluția HRV (pNN50) la pacienții cu SAOS înainte și după tratament cu nCPAP

tipul apnee/hipopnee (11). Studii anterioare au evidențiat o creștere marcată a activității simpatice nocturne la pacienții cu SAOS (12). Acest fapt este asociat creșterii efortului respirator pentru îndepărtarea obstrucției căii aeriene superioare și creșterii presiunii negative intratoracice la sfârșitul apneilor/hipopneilor. Consecințele hemodinamice sunt creșterea întoarcerii venoase în ventriculul drept acompaniată de creșterea presiunii miocardice transmurale și efect negativ cronotrop pe parcursul anomaliilor respiratorii. După reluarea unui flux aerian normal, presiunea intratoracică tinde să scadă la zero, generând diminuarea presiunii transmurale miocardice cu efect pozitiv cronotrop și inotrop. Acest model respirator anormal este asociat cu creșterea activității simpatice, demonstrate prin creș-

terea duratei intervalelor RR în timpul apneilor/hipopneilor și creșterea postapnei a frecvenței cardiace și a presiunii arteriale sistemice.

Studiul prezent a evidențiat o amplificarea a variabilității frecvenței cardiace nocturne HRV la pacienții cu SAOS netratați comparativ cu aceeași subiecți după inițierea terapiei eficiente nCPAP ($p = 0.007$), fapt susținut de studiile anterioare.

Considerăm că amplificarea HRV nocturne la pacienții din lotul studiat înainte de CPAP poate fi cauzată de fluctuațiile simpato-vagale nocturne, ameliorate după îndepărtarea evenimetelor respiratorii prin ventilație non invazivă.

Variabilitatea frecvenței cardiace diurne

este redusă la pacienții cu SAOS (12). Modificările diurne și nocturne ale activității sistemului autonom pot conduce la un dezechilibru simpato-vagal la acest grup de pacienți.

CONCLUZII

Anomaliile variabilității sistemului cardiovascular pot fi implicate în dezvoltarea ulterioară a afecțiunilor cardiovasculare (aritmii, hipertensiune arterială, boală coronariană) la pacienții cu SAOS. Rezultatele studiului nostru sugerează că disfuncția sistemului nervos autonom este prezentă la pacienții cu SAOS moderat și sever și poate fi ameliorată prin inițierea ventilației non invazive tip nCPAP.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043 - 1065.
2. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 179 - 184.
3. Somers P et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897 - 1904.
4. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: 545 - 549.
5. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071 - 1077.
6. Penzel T. Is heart rate variability the simple solution to diagnose sleep apnoea? *Eur Respir J* 2003; 22: 870 - 971.
7. Young T, Pepperd P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-1752.
8. Hung J, Whitford EG, Parsons RE, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
9. Rechtschaffen A, Kales A, A Manual of Standardised Terminology: Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects. Publication No.204. Washington, National Institutes for Health, 1968.
10. *** American Academy of Sleep Medicine Task Force Report. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
11. Van de Borne P, Montano N, Narkiewicz K, et al. Importance of ventilation in modulating interaction between sympathetic drive and cardiovascular variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 722-729.
12. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C and Douglas NJ Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients, *Eur Respir J* 2003; 22: 943-950.

LEPTOSPIROZA LA COPIL ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ȘI TERAPEUTICE PENTRU CAZURILE INTERNATE ÎN PERIOADA 1992-2005

Carmen Manciu, Carmen Dorobăț, M. Hurmuzache,
V. Luca, Doina Mihalache, Oana Grigorescu
Universitatea de Medicina și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica Boli Infecțioase

LEPTOSPIROSIS IN CHILDREN. CLINICO-BIOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS FOR THE CASES HOSPITALISED BETWEEN 1992-2005 (Abstract): The aim of the study is that of showing the prevalence of the disease in childhood in our county. **Material and method:** We studied the observation files of the patients admitted in our unit in between 1992 and 2005 comprised in the 0-15 year old age bracket, noticing all the epidemiological, clinical and therapeutic aspects. **Results:** In the above mentioned period, 16 patients from the 0-15 year old group (3.12 % of all the patients suffering from leptospirosis) were admitted in our clinic. Male (93.75 %) and suburban area (60 %) were dominant; 11-15 year old group was represented in 87.5 % cases; the prevalence was observed during the summer (11 cases) and during 1999 (6 cases); the meningeal signs were noticed in 5 cases and jaundice for 3 children; the most frequent agent was *L. icterohaemorrhagiae* - 7 cases. The etiological treatment was performed for 14 cases with betalactamines for 7.4 days in average; no lethal cases were noticed. **Conclusions:** In the case of Iași County, leptospirosis is a clinico-biological entity considered in the diagnosis of the jaundice, meningeal and febrile syndromes in children. **Key words:** LEPTOSPIROSIS, CHILDREN, LIVER AND RENAL FAILURE, MYALGIA

Leptospiroza - zoonoză frecvent întâlnită în țara noastră, realizează tablouri clinice variate. Lucrarea a avut drept scop evidențierea aspectelor clinico-biologice și terapeutice ale leptospirozelor la vârsta pediatrică, spitalizate în Clinica de Boli Infecțioase pe o durată de 14 ani (1992-2005).

MATERIAL ȘI METODA

Au fost analizate retrospectiv cazurile de leptospiroză la copil internate în Clinica de Boli Infecțioase Iași în perioada 01.01.1992 - 31.12.2005, prin evaluarea parametrilor: vârstă, sex, mediu de proveniență, factori de risc, manifestări clinice, examene

paraclinice, terapie și evoluție clinică. Au fost studiați și factorii de risc în relația sezon - îmbolnăvire, atrăgând atenția asupra caracterului de boală sezonieră al leptospirozei.

REZULTATE

Repartiția cazurilor totale de leptospiroză pe ani calendaristici arată o predominanță pentru anul 1999, cu șase cazuri (fig. 1).

Analiza morbidității prin leptospiroză arată o creștere a acesteia în contrast cu mortalitatea, care a scăzut la zero pentru grupa de vârstă pediatrică.

Îmbolnăvirea de leptospiroză a survenit

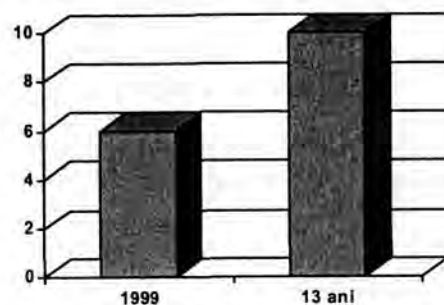


Fig. 1. Repartiția pe ani calendaristici

mai frecvent în anotimpul cald, totalizând 11 cazuri, ceea ce reprezintă 68,75% din cazuri (1,2).

Lotul de pacienți supus studiului a fost constituit din 16 copii, cu vârste cuprinse între 0 și 15 ani, incidența maximă fiind înregistrată la grupa de vârstă 11-15 ani, cu 87,5 % din cazuri (tab. I).

În ceea ce privește repartitia pe sexe, se remarcă incidența net superioară a bolii la sexul masculin, cu 15 cazuri, reprezentând 93,75% din totalul pacienților, și a mediului de proveniență rural, cu 75% din cazuri (fig. 2).

Din punct de vedere clinic, la lotul de pacienți studiat se remarcă debutul brusc în 75% din cazuri, boala apărând în plină sănătate și debutul insidios în 25% din cazuri. Simptomele cele mai frecvente la debutul leptospirozei au fost: febra – 93,75%, mialgiile – 87,5%, cefaleea – 81,25%, frisoanele – 75%. În perioada de stare a bolii, sindromul algic a fost prezent la peste 90% din pacienți, cu următoarele simptome: cefaleea (81,25%), mialgiile intense și generalizate la 93,75% din pacienți, durerile

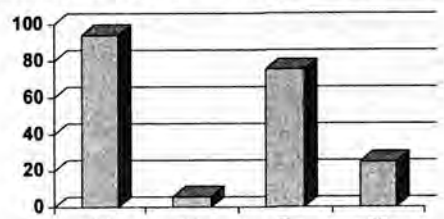


Fig. 2. Repartiția pe mediul de proveniență și sex (%)

TABELUL I
Repartiția cazurilor de leptospiroza pe grupe de vârstă

Vârsta (ani)	0-3	4-7	8-11	11-15
Nr.cazuri	0	1	1	14
%	0	6,25	6,25	87,5

abdominale la 31,25% din cazuri, artralgiile – 31,25%. Sindromul eruptiv a fost prezent în 19,25% din cazuri, clinic constatându-se manifestări la nivelul mucoaselor (hiperemie conjunctivală, congestia faringelui) și manifestări la nivelul tegumentelor – congestia difuză a feței și jumătatea superioară a toracelui (18,75% din cazuri).

Sindromul meningeal a fost întâlnit la 5 bolnavi și s-a manifestat clinic și biologic prin modificări caracteristice ale lichidului cefalorahidian.

Sindromul hemoragic (3,4) a fost prezent la două cazuri și s-a exteriorizat sub formă de gingivoragii, epistaxis sau chemozis conjunctival (1 caz).

Hepatopatia leptospirotică a fost reprezentată de hepatomegalie moderată însoțită sau nu de icter (3 cazuri) și a fost prezentă la 81,25% dintre bolnavii luați în studiu. La pacienții studiați serotipurile au fost *L. pomona* (10 cazuri), *L. icterohaemorrhagiae* (3 cazuri) și *L. wolffi* (3 cazuri) (fig. 3).

Bilirubinemia a fost crescută la 4 bolnavi, cu valori între 15 și 230 mg/l, cu o creștere rapidă și o durată între 6 și 28 zile.

Afectarea renală a fost prezentă la 75% dintre bolnavii urmăriți și a avut intensitate diferită. Oligoanuria a survenit în 4 cazuri, în majoritate, după a 5-a zi de boală, iar

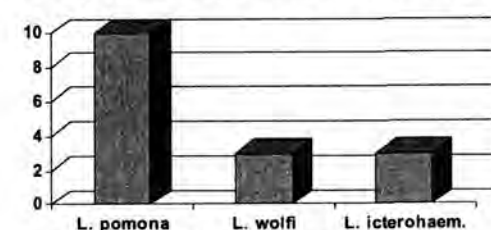


Fig. 3. Serotipuri izolate

anuria a marcat evoluția formelor grave de leptospiroză cu icter sever și hemoragie.

Diagnosticul de boală a fost stabilit pe criterii clinice și confirmat prin examene paraclinice și în special serologice.

Examenul hematologic a relevat leucocitoză peste 10.000/mm³ în 12,5% din cazuri, cu neutrofilie de până la 90% în toate cazurile. Anemia a fost întâlnită într-un caz, cu valori ale hemoglobinei de până la 8 mg%.

Scăderea numărului de trombocite a fost de până la 60.000/mm³, mai ales la bolnavii cu sindrom hemoragic. VSH a fost crescută constant încă din primele zile de boală, mai accentuat la pacienții icterici.

Diagnosticul de certitudine s-a realizat prin examen serologic specific, pe baza reacției de fixare a complementului (RFC) sau de aglutinare-liză (RAL), ambele efectuate în dinamică.

Terapia etiologică s-a realizat în toate cazurile precoce cu Penicilina G (doză de 3-4 mil.UI/zi) sau Ampicilină (10 ctg/kg/zi) pe o durată de 7 zile.

Tratamentul patogenetic a constat din diuretice, sânge, plasmă, anticoagulante, iar pentru reluarea diurezei chiar hemodializa.

Evoluția sub tratament a fost favorabilă, cu vindecare în formele ușoare și medii de boală. La grupa de vârstă pediatrică nu s-au înregistrat decese.

DISCUȚII

Leptospiroza în România este o boală infecțioasă, cu îmbolnăviri sporadice pe tot parcursul anului și predominant în sezonul cald, incidența cazurilor în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Iași, în cei 14 ani luați în studiu, fiind de 11 cazuri pentru vârsta pediatrică.

Am considerat că este necesar să prezentăm aceste aspecte ca pe o privire generală asupra morbidității privind leptospiroza la copil, boală rară, dar prezentă în patologia infecțioasă, cu o medie de aproximativ un caz pe an. Caracterul sezonier, vârsta preadolescenței, mediul de proveniență rural (5) și predominanța pentru sexul masculin, în general după scăldarea în ape stătătoare, indică leptospiroza la copil ca pe o "boală de vacanță" și a pasiunilor de înot.

Cele mai frecvente semne clinice au fost: febra, frisoanele, mialgiile, tulburările digestive, icterul, semne meningeene. Majoritatea bolnavilor au evoluat cu formă clinică medie.

Diagnosticul a fost confirmat prin reacții serologice (RFC, RAL), cu evidențierea *L. icterohaemorrhagiae*, *L. pomona*, *L. wolffi*.

Evoluția leptospirozei sub tratamentul etiotrop (Penicilină, Ampicilină) și patogen a fost favorabilă, neînregistrându-se decese (6,7).

BIBLIOGRAFIE

1. Dorobăț CM. *Boli infecțioase pentru studenții facultăților de stomatologie și medici stomatologi*. Iași: Ed. Tehnopress, 2001.
2. Luca V. et al. *Terapia intensivă în bolile infecțioase severe*. Iași: Ed. Tehnopress, 2000.
3. Trevejo RT, Rigan-Perez JG, Ashford DA et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage in Nicaragua, 1995. *J Infect Dis* 1998; 178: 1457-1463.
4. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospirosis. *Principles and Practice of Infectious Disease* 2000; 2: 2495-2501.
5. Vintez JM, Glass GE et al. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 704-798.
6. Watt G, Padre LP, Tnapon ML et al. Placebo – controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988; 1: 433-435.
7. Howerton D, Anderson N, Boose D, Westbrook G. Laboratory practice for waived testing sites. *MMWR* 2005; 54: 1-25.

SINDROMUL ATAXIE-TELANGIECTAZIE ASPECTE CLINICE ȘI DIAGNOSTICE

Georgeta Diaconu¹, Ioana Grigore², Ștefana Maria Moisă², M. Burlea³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica a III-a Pediatrie

2 Doctorand

Facultatea de Medicină Dentară

3 Clinica a V-a Pediatrie

ATAXIA-TELANGIECTASIA SYNDROME. CLINICAL AND DIAGNOSIS ASPECTS (Abstract): Ataxia-telangiectasia (A-T) is a genetic disease, which mainly affects the skin and the central nervous system. Authors present 3 cases that presented for walking disorders starting at the age of 2 to 4 years old. All patients had a history of repeated broncho-pulmonary infections. In one case the syndrome was well defined, both clinically and immunologically, which made the diagnosis simple. In the other two cases, the initial diagnose was cerebral palsy the ataxic form and myasthenia. In all patients we observed low or no serum levels of IgA and IgE and high serum levels of α -fetoprotein. AT diagnose must be suspected in all children who exhibit the association of progressive cerebellar ataxia, which first appears in early childhood, with repeated bronchopulmonary infections and immune deficiencies, the later appearance of telangiectasia confirming the diagnose. **Key words:** ATAXIA, EYE AND SKIN TELANGIECTASIA, IMMUNE ANOMALIES

Ataxia-telangiectazia (A-T) sau sindromul Louis-Bar este o boală multisistemică complexă, cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată în principal prin instabilitate cromosomală și radiosensibilitate, a cărei frecvență a fost estimată a fi de 1/40000, statusul heterozigot având o incidență de aproximativ 1,4%.

În 1926 Syllaba și Henner au raportat cazul a trei frați care prezentau telangiectazii oculare și tulburări coreoatetozice, dar prima descriere și încadrare a sindromului a fost făcută de Louis-Bar în 1941.

Boala interesează atât sistemul nervos cât și cel imunitar. Tabloul clinic cuprinde degenerare cerebeloasă progresivă cu debut precoce (7 luni-7 ani) ce duce la disfuncții neurologice severe, apraxie oculară, coreoatetoză, diskinezii buco-labiale și mai rar

distonie. Telangiectaziile oculocutaneate prezintă elementul distinctiv de diagnostic în A-T și încep să apară către vârsta de 2 ani, uneori mai târziu spre vârsta de 10 ani. Inițial sunt prezente la nivelul conjunctivei bulbare bilaterale (aspect de ochi „injectați de sânge”), dar apar și la nivelul pavilionelor auriculare, pe rădăcina nasului, gât și suprafața flexorie a membrilor.

Deși telangiectazia este o caracteristică esențială pentru diagnosticul de A-T, aceasta este una din cele mai variabile trăsături ale fenotipului A-T (1). Clinicienii pot să nu considere ataxia cerebeloasă ca o posibilă manifestare A-T decât dacă este însoțită de telangiectazie, deși au fost raportate câteva cazuri cu caracteristici clinice și celulare specifice A-T, dar fără telangiectazie (2). Friedman și Weitberg (3) propun o nouă

categorie de „ataxie cu deficiență imună”.

Infecțiile sino-pulmonare recurente reprezintă unul dintre aspectele cele mai grave ale bolii și sunt datorate imunodeficienței severe umorale și celulare. Sinteza anumitor subclase de Ig este modificată ca urmare a afectării funcției limfocitelor B și T. Absența IgA serice și secretorii este elementul major regăsit, fiind adesea asociat cu un deficit de IgE și mai puțin frecvent de IgG. În sânge există de obicei nivele crescute de α -fetoproteină (α -FP).

Pacienții cu A-T au un risc de 100 de ori mai mare decât în populația generală de a dezvolta malignități limfoide (limfoame Hodgkin și non-Hodgkin, precum și diferite forme de leucemie).

La 45% din pacienți sunt prezente anomalii ecocardiografice (prolaps de valvă mitrală).

Dezvoltarea somatică a bolnavilor este în general afectată, unii având și o întârziere în dezvoltarea mentală.

Examenul neuropatologic evidențiază atrofia cerebeloasă corticală cu pierderea de celule granulare și celule Purkinje.

CAZURI CLINICE

Cazul 1

TL, 8 ani, sex masculin, cu anamneză

familială negativă pentru afecțiuni neurologice și cu istoric de infecții bronhopulmonare recurente, ajunge în observația noastră la vârsta de 7 ani, pentru agravarea progresivă a tulburărilor de mers, observate de părinți pentru prima dată la vârsta de 4 ani când a fost diagnosticat cu miastenie, de atunci urmând tratament cu miostin fără ameliorarea simptomatologiei.

Examenul clinic general a evidențiat telangiectazii localizate simetric la nivelul conjunctivelor bulbare (fig. 1. A), hipotrofie staturo-ponderală și hipogonadism.

Examenul neurologic obiectiv a relevat hipotonie cu creșterea amplitudinii mișcărilor pasive și reflexe pendulare, tulburări în menținerea echilibrului în ortostațiune și în mers, tulburări de coordonare a mișcărilor fine.

Testele uzuale de laborator (hemoleucograma, probele funcționale hepatice și renale), electroencefalograma, traseul EMG și viteza de conducere nervoasă (VCN), examenul FO au fost normale. IRM cerebral a arătat atrofia cerebeloasă (fig. 1. B).

Valorile serice ale α -FP au fost de 185 ng/dl (normal < 20 ng/dl), IgA serice și salivare au fost absente, IgE nedozabile, IgM și IgG în parametri normali.

Prezența sindromului cerebelos asociat



Fig. 1. A. Telangiectazii localizate la nivelul conjunctivelor bulbare. B. IRM - atrofia cerebeloasă mai ales a vermisului

telangiectaziilor oculare și modificărilor imunologice au permis diagnosticul de A-T.

La controalele ulterioare semnele neurologice au rămas neschimbate, traseul EMG și VCN au fost normale. Evaluarea psihiatrică a evidențiat întârziere mentală medie.

Cazul 2

HD, 12 ani, sex feminin, cu anamneză familială negativă pentru patologia neurologică, prezintă din primele luni de viață infecții pulmonare și otite repetate, iar la 7 luni rubeolă.

La vârsta de 4 ani se internează pentru tulburări de echilibru și mers ce au debutat în jurul vârstei de 1 an și 8 luni, având evoluție progresivă.

Examenul fizic general a evidențiat telangiectazii localizate simetric la nivelul conjunctivelor bulbare, faciesului și pavilioanelor auriculare și deficit ponderal.

Examenul neurologic a relevat ataxie statică cu oscilații ale trunchiului în sens antero-posterior, mers nesigur cu bază largă de susținere, hipotonie musculară, dismetrie cu hipermetrie, tremurătură cu caracter intențional, ROT pendulare, tulburări ale motilității oculare (reducerea mișcărilor de lateralitate ale globilor oculari și nistagmus), vorbire lentă și sacadată, deficiență mentală ușoară.

Bilanțul biochimic sanguin și hematologic, traseul EMG și examenul FO au fost normale. Echografia abdominală a arătat aspect de steatoză hepatică. La explorările imunologice IgA serice și salivare au fost absente, IgE nedozabile, IgM și IgG au avut valori serice de 120 mg% și respectiv 152 mg%; s-au înregistrat valori serice crescute ale α -FP (170 ng/dl). La examenul CT-scan cerebral s-a evidențiat atrofie cerebeloasă.

Prezența tulburărilor neurologice și a telangiectaziilor oculocutanate asociate cu deficit imunitar și creșterea α -FP au confirmat diagnosticul de A-T.

La controalele ulterioare tabloul neuro-

logic a asociat un sindrom extrapiramidal, tradus prin posturi distonic-diskinetice ale toracelui în fază statică și dinamică și mișcări coreoatetozice la nivelul membrilor. La vârsta de 9 ani traseul EMG era de tip neurogen și VCN de 34 m/s la nivelul nervului sciatic popliteu extern.

La vârsta de 12 ani caracterile sexuale secundare erau absente, iar testele funcționale hepatice erau modificate (TGO = 84 UI, TGP = 92 UI).

Cazul 3

MA, 10 ani, sex masculin, în antecedente cu infecții pulmonare recurente și anamneză familială negativă pentru afecțiuni neurologice și genetice se prezintă la vârsta de 3 ani pentru tulburări de mers de tip ataxic, observate de părinți pentru prima dată la 2 ani și 6 luni, fiind inițial diagnosticat cu paralizie cerebrală de tip ataxic.

La vârsta de 4 ani se reinternează datorită agravării progresive ale tulburărilor de mers.

Examenul clinic general a evidențiat deficit al dezvoltării somatice.

Examenul neurologic obiectiv a relevat ataxie statică, hipotonie moderată, dismetrie prevalentă la nivelul hemicorpului stâng, tremurături fine și dificultate în realizarea manipulării, ROT pendulare, PC = 49 cm, asinergie oculo-cefalică, disartrie, dezvoltarea intelectului normală pentru vârstă.

Examenle de laborator (hemoleucograma, ionograma, sideremia, probele funcționale renale și hepatice), radiologice (Rx. craniu, Rx. torace), FO, traseul EMG și cariotipul au fost normale. Valorile serice ale α -FP au fost crescute (270 ng/dl), imuno-electroforeza a arătat modificări ale Ig serice: IgA și IgE nedozabile, IgM = 215 mg%, IgG = 610 mg% și absența IgA salivare. CT-scan cerebral a relevat atrofie emisferelor cerebeloase.

Prezența tulburărilor neurologice și a infecțiilor respiratorii recurente asociate deficitului de IgA și IgE și nivelului crescut

al α -FP au suspectat diagnosticul de A-T.

La vârsta de 5 ani tabloul clinic a fost completat de apariția telangiectaziilor oculare. În aceeași perioadă bolnavul a fost suspectat de limfom, diagnosticul fiind ulterior infirmat.

La următorul control de la vârsta de 6 ani tulburările neurologice și cutanate erau staționare, traseul EMG și VCN fiind normale.

La vârsta de 10 ani evaluarea psihologică a evidențiat o întârziere mentală ușoară. Bilanțul biochimic sanguin din aceeași perioadă a relevat valori anormale ale testelor funcționale hepatice și ale metabolismului glucidic.

DISCUȚII

Ataxia-telangiectazia (A-T) este o boală genetică rară, cu transmitere autosomal recesivă, gena responsabilă (ATM) a fost identificată pe cromosomul 11q22-23 (4,5) și codează o protein-kinază cu greutate moleculară mare cu un domeniu fosfatidil-inozitol 3-kinază-like.

Fenotipul A-T tipic este cauzat în cele mai multe cazuri de alele ATM nule care trunchiază sau destabilizează sever proteina ATM. Unii pacienți cu manifestări clinice și celulare mai puțin severe au fost încadrați în categoria „variante A-T”. O variantă particulară combină fenotipul tipic A-T cu microcefalie și retard mental.

În literatură, A-T este enumerată printre sindroamele cu ruptură cromosomică spontană alături de sindromul Bloom, anemia Fanconi și xeroderma pigmentosum (6,7). Alterările citogenetice și creșterea α -FP pot fi prezente în unele cazuri de A-T, dar nu sunt elemente diagnostice necesare.

Debutul simptomatologiei se situează între 2-12 ani. Clinic se caracterizează prin manifestări cutanate (telangiectazii oculocutanate), infecții sino-pulmonare recurente și ataxie cerebeloasă progresivă. În cazurile prezentate simptomatologia ataxică a

apărut în prima copilărie. În două cazuri diagnosticul inițial a fost de miastenienă și respectiv de paralizie cerebrală ataxică, dar explorările imunologice (absența IgA serice și salivare asociată cu un deficit de IgE și o creștere moderată a IgM) și prezența telangiectaziilor oculocutanate au orientat diagnosticul spre A-T. În multe situații, inițial există tendința de a diagnostica acești pacienți cu paralizie cerebrală datorită evoluției lente a ataxiei în absența altor semne clinice caracteristice bolii (telangiectaziile oculocutanate).

Imunodeficiența, trăsătură caracteristică a bolii, este prezentă la 80-90% din cazuri. La pacienții noștri s-a constatat deficit de IgA serice și secretorii, IgE au fost nedozabile, în timp ce IgM au prezentat o creștere moderată. Datele din literatură citează modificări ale testelor funcționale hepatice la 40-50% din pacienți și a metabolismului glucidic la mai mult de jumătate din cazuri (8). În cazul 2 s-au înregistrat valori anormale ale transaminazelor, iar în cazul 3 anomalii ale metabolismului glucidic.

La pacienții prezentați semnele neurologice precoce sugestive pentru diagnostic au fost:

- ataxia statică ce apare ca o dificultate în menținerea posturii toracelui care lent, tinde să se ducă înapoi sau lateral, până când această deplasare va induce o ajustare compensatorie care să restaureze o corectă adaptare posturală. În acest mod oscilațiile toracelui apar ca rezultat a pierderilor continuu a controlului postural și a tentativelor consecutive de menținere a echilibrului corpului.

- tulburările motilității oculare prezente în două cazuri (apraxie oculo-motorie, reducerea mișcărilor de lateralitate a globilor oculari și nistagmus) accentuate de oboseală sau condiții de stres.

Ataxia-telangiectazia este o afecțiune progresivă. La aproximativ 1/3 din pacienți se evidențiază în timp un regres al funcțiilor

cognitive (8), în toate cele 3 cazuri în evoluție constatându-se apariția unui retard mental ușor sau mediu. De asemenea, tabloul clinic al A-T poate include la fete întârzierea sau absența caracterelor sexuale secundare (cazul 2), iar la băieți hipogonadismul (cazul 1).

În cazul 2, traseul EMG repetat la vârsta de 9 ani a evidențiat semne de leziune neurogenă cu scăderea VCN. În literatură este citată implicarea neuronului motor periferic în cazurile avansate de A-T, fiind raportată prezența semnelor de denervare și atrofie la biopsia musculară (9,10,11,12). De asemenea, a fost raportată interesarea sistemului nervos periferic mai devreme decât manifestările clinice și chiar decât ataxia cerebeloasă, degenerarea progresivă a neuronului motor periferic și a cerebelului cauzând probabil o pierdere rapidă și progresivă a abilității de mers la copiii cu A-T (9,12). Modificările EMG și VCN care arată o degenerare generalizată, progresivă a siste-

mului nervos, cu atrofii neurogene interesând distal membrele inferioare stabilesc trăsăturile acestei boli și pot fi considerate criterii diagnostice ale A-T, permițând clasificarea sindromului ca o degenerare spinocerebeloasă ereditară (9,10,12). Pentru acest motiv este necesar să includem în protocolul de diagnostic examenele neurofiziologice (EMG, VCN, PES, PEA).

CONCLUZII

Din punct de vedere clinic A-T poate fi considerată un sindrom neurocutanat, care din punct de vedere evolutiv se apropie de bolile degenerative, în particular de degenerescența spinocerebeloasă.

Prezența precoce a ataxiei toracelui și a tulburărilor motilității oculare (90%), în contextul clinic particular în care apar, pot conduce la diagnosticul de A-T, deoarece nu se regăsesc în nici o altă condiție neurologică care debutează la această grupă de vârstă.

BIBLIOGRAFIE

1. Bunday S. Clinical and genetic features of ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994; 66 Suppl: S23-S29.
2. de Graaf AS, de Jong G, Kleijer WJ. An early-onset recessive cerebellar disorder with distal amyotrophy and, in two patients, gross myoclonia: a probable ataxia telangiectasia variant. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 97: 1-7.
3. Friedman JH, Weitberg A. Ataxia without telangiectasia. *Mov Disord* 1993; 8: 223-226.
4. Gatti RA, Border E et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988; 336: 577-580.
5. Lange E, Borreson A-L et al. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to an 1500-kb interval on chromosome 11q23.1: linkage analysis of 176 families in an international consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 112-119.
6. Swift M. Genetic aspects of ataxia-telangiectasia. *Adv Neurol* 1993; 61: 115-125.
7. Swift M, Chase C. Cancer and cardiac death in obligatory ataxia-telangiectasia heterozygotes. *Lancet* 1983; 1: 1049-1050.
8. Cohen ME. *Pediatric Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
9. Kwast O, Ignatowicz R. Progressive peripheral neuron degeneration in ataxia-telangiectasia: an electrophysiological study in children. *Develop Med Child Neurol* 1990; 32: 800-807.
10. Lelli S et al. Ataxia-telangiectasia: neurophysiological studies in 8 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995; 35 (5): 311-315.
11. Malandrini A, Guazzi GC, Alessandrini C, Federico A. Peripheral nerve involvement in ataxia-telangiectasia: histological and ultrastructural studies of peroneal nerve biopsy in two cases. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 109-114.
12. Scarpini C, Mondelli M, Guazzi GC et al. Ataxia-telangiectasia: somatosensory, brainstem auditory and motor evoked potentials in six patients. *Develop Med Child Neurol* 1996; 38: 65-73.

IATROGENIA LA VÂRSTNIC. CAZ CLINIC

Anca Artenie¹, G. Ungureanu²

Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon" Iași

1 Clinica a IV-a Medicală

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Clinica a IV-a Medicală

IATROGENY IN ELDERLY. CASE REPORT (Abstract): Longer life expectancy and modern diagnostic and therapeutic advances favoured the ever more frequent development of ischaemic nephropathy (IN) characterized by the presence of atherosclerotic stenosis in both renal arteries (ARAS); 7% of patients older than 65 years with cardiovascular risk factors have ARAS but the prevalence grows to 20% in patients with coronary artery disease, to 42% in patients with aorto-iliac disease and to 67.5% in patients with peripheral artery atherosclerotic disease. Moreover the patient is later diagnosed with IN until dehydration or treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin-2-receptor blokants. This therapy may present a hazard for elderly patients with unsuspected atherosclerotic renovascular disease; the risk may grow if nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated. Long life expectancy, associated comorbidities, polypragmasy and functional failures induce a high risk for iatrogeny in elderly. **Key words:** IATROGENY, ATHEROSCLEROTIC STENOSIS IN RENAL ARTERIES, ISCHAEMIC NEPHROPATHY, ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS, NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

Creșterea speranței de viață, diversificarea și rafinarea mijloacelor moderne de investigare și tratament au determinat o mai frecventă diagnosticare a nefropatiei ischemice; 7% dintre pacienții peste 65 de ani, care cumulează mai mulți factori de risc cardiovascular, prezintă stenoza aterosclerotică a arterelor renale (SAAR), dar incidența crește la 20% în caz de cardiopatie ischemică, la 42% în caz de ateroscleroză aorto-iliacă, la 67,5% dacă asociază arteriopatie aterosclerotică periferică obliterantă (1,2). Întrucât de cele mai multe ori stenoza arterelor renale este asimptomatică, pacientul este diagnosticat abia în faza de nefropatie ischemică, dezvoltată de un tratament intempestiv cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA), blo-

canți ai receptorilor angiotensinei (sartani) sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau după deshidratări acute. Creșterea mediei de viață, asocierea comorbidităților, a polipragmaziei și a impotenței funcționale duc la creșterea riscului de iatrogenie la vârstnic.

PREZENTAREA CAZULUI

Motivele internării: Pacientul B.C. de 69 ani, Iași, pensionar, se internează pentru junghi toracici bazali dreți, dispnee cu polipnee, tuse inițial neproductivă, chinuitoare, febră 39-39,9°C, frisoane repetate, cianoză perioronazală, astenie marcată.

Istoric: cu un episod de infecție respiratorie intercurentă în urmă cu 2 săptămâni, tratat la domiciliu cu AINS (acid aceticil-

salicilic și ibuprofen) și antibiotice (cefuroxim), după o ameliorare pasageră, cu 3 zile anterior internării începe să prezinte alterarea stării generale, junghi la baza hemitoracelui drept, febră, frisoane și dispnee importantă, motive pentru care solicită internarea.

Antecedente: *multipli factori de risc cardiovascular:* (agregare familială cardiovasculară, fost fumător (20 ani x 20 țigarete/zi), cu hipertensiune arterială și dislipidemie mixtă (la 55 ani)), *diagnosticat cu cardiopatie ischemică cronică dureroasă* (la 57 ani), *revascularizat - by pass aorto-coronarian- la 65 ani*.

Condiții de viață și muncă: fost fumător, pensionar.

Tratament de fond anterior internării: metoprolol succinat 50 mg/zi, perindopril 4 mg/zi, telmisartan 40 mg/zi, atorvastatină 10 mg/zi, ticlopidină 200 mg/zi.

Examen clinic obiectiv: Stare generală influențată, febril 39°C; Tegumente și mucoase palide, transpirate, cu cianoză perioronazală și a extremităților, cicatrice postoperatorie parasternal stâng. Aparat respirator: Dispnee, polipnee 30 respirații/min, submatitate și crepitante la baza hemitoracelui drept; Aparat cardio-vascular: sufluri proto-mezosistolice pluriorificiale, TA = 110/70 mmHg, puls = 66/min. Aparat uro-genital: diureză = 400 ml/24 h, nicturie.

SUPOZIȚII DIAGNOSTICE CLINICE

1. **Sindrom de condensare bazal drept** - Favorizat de infecția respiratorie intercurrentă → *pneumonie virală suprainfectată bacterian*. Confirmat de: Radiografia pulmonară: opacitate de intensitate supracostală, aspect triunghiular, la baza hemitoracelui drept, GA = 16.200/mm³, PMN = 89%, VSH = 66 mm/h, α-2-globuline = 15 mg%, Hemoculturi negative.

2. **Sindrom de retenție azotat:** oligo-anurie, nicturie; paraclinic: Uree = 142,6 mg%

→ 92,7 mg% → 77,9 mg% (39,6 mg% în nov. 2006); Creatinină = 7,69 mg% → 4,4 mg% → 2,2 mg% (1,3 mg% în nov. 2006), RA = 21 mmol/l, Clearance creatinină = 15,68 ml/h (57,24 în nov. 2006), K⁺ = 6,01 mmol/l → 4,38 mmol/l; Proteinurie 24h = 1,3 g/l; D = 1016.

Acest sindrom de retenție azotat poate fi secundar:

- **Insuficienței renale acute:** funcționale (deshidratare în context febril sau mici hemoragii digestive superioare repetate), postmedicamentoase (tratament cronic cu IECA + sartani neopriși în condiții de deshidratare și tratament la domiciliu cu AINS la un pacient cu *stenoză de arteră renală bilaterală*),

- **Insuficienței renale cronice:** *nefropatie ischemică* (antecedente aterosclerotice, suflu de ateromatoză aortică, HTA, fumător, dislipidemic, sindrom anemic); posibilă *nefropatie obstructivă* (adenom de prostată?).

Explorările: Ecografie renală: rinichi cu ecogenitate moderat crescută, 117/54 mm. Ecografia Doppler de artere renale: stenoză ostială de arteră renală bilateral. Arteriografia și angioRMN: contraindicate datorită toxicității renale substanței de contrast (creatinina = 7,3 mg%). Ecocardiografia: calcificări ale inelului aortic cu deschidere normală a cuspelor, disfuncție diastolică de VS.

3. **Sindrom anemic:** Secundar unei nefropatii cronice sau/și unor sângerări digestive superioare subclinice. Laboratorul confirmă existența unei anemii microcitare feriprive regenerative: Ht = 26,2 → 22,7% (43,2% în noiembrie), Hb = 9,4 → 8,2 g% (13,2 g% în noiembrie), GR = 2,71 mil, VEM = 84 μ³, HEM = 30,4 pg, Tr = 475000/mm³, Fe seric = 39,3 μg%, feritina serică = 592 ng/ml, Reticulocite = 19,84% (valoare absolută - 537 664). Endoscopie digestivă superioară - multiple leziuni ulcerative superficiale sângerânde cu predominanță prepilorică.

DIAGNOSTIC

Pneumonie bazală dreaptă. Insuficiență renală cronică secundară unei nefropatii ischemice, acutizată în context mixt: postmedicamentos (IEC/sartani și AINS) și posthemoragic acut. Hemoragie digestivă superioară secundară gastritei postmedicamentoase (AINS). Ateromatoză aortică. Stenoză bilaterală a arterelor renale. Angină pectorală de efort stabilă - status post-revascularizație prin dublu by pass aorto-coronarian.

PARTICULARITĂȚILE CAZULUI

Patologie asociată cu polipragmazie la vârstnic:

- gastrita postmedicamentoasă (AINS) însoțită de sângerări cronice ignorate;

- tratamentul asociat IECA + sartani la un pacient cu stenoză de arteră renală bilaterală ignorată până la data internării;

- compensarea funcției renale în ciuda tratamentului îndelungat cu IECA + sartani și cu decompensare în condițiile de HDS, febră și infecție pulmonară;

- prezența proteinuriei (1,3 g/l) semn de afectare nefritică ischemică, infecțioasă sau postmedicamentoasă (AINS), în ciuda unui tratament cu efecte antiproteinurice! (Este posibil ca pacientul să fi prezentat anterior o proteinurie semnificativă);

- prezența ateromatozei generalizate (coronariene, renale, periferice) la un pacient cu multipli factori de risc cardiovascular.

TRATAMENT

1. **Întreruperea tratamentului cu IEC/sartani/AINS**

2. **Hidratare i.v./po:** 2500 ml /z, dietă de crutare (hiposodată, hipoproteică).

3. **Terapia infecției pulmonare:** Antibiotice (Sulperazone 2g x 2 / zi, fiind alergic la peniciline), Mucolitice și antitusive (acetil-cisteina + codeină fosforică), Antalgice (algocalmin 1-3 fl/zi la nevoie).

4. **Terapia gastritei medicamentoase și anemiei consecutive:** Hemostatice: (adrenostazin, etamsilat), tratament substitutiv (masă eritrocitară), Antisecretorii gastrice (pantoprazol 1 fl/zi, famotidină 1 fl/zi)

5. **Tratamentul antiischemic:** Carvedilol (3,125 mg/zi), trimetazidină MR 35 (2/zi), Isosorbidmononitrat 40 l/zi,

6. **Tratament hipolipemiant:** atorvastatină 10 mg/zi.

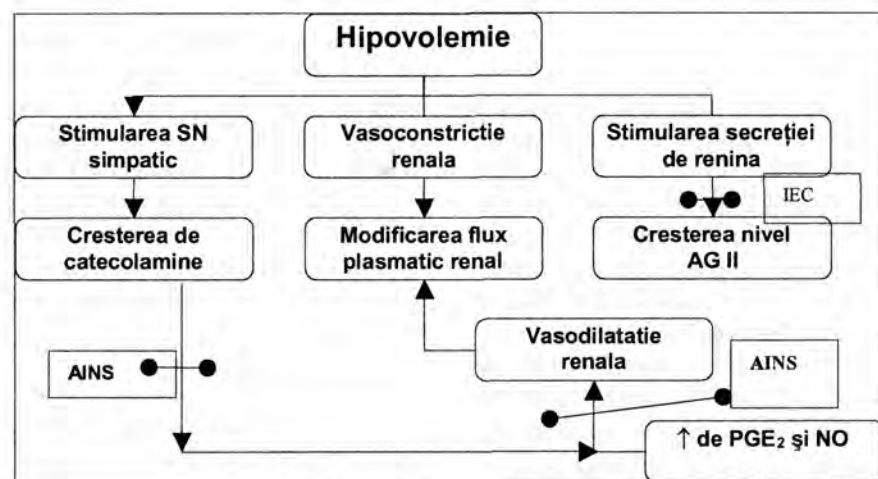
PROGNOSTIC

- **Pe termen scurt:** bun cu rezerve în cazul: menținerii retenției azotate și a sindromului anemic (care poate agrava cardiopatia ischemică).

- **Pe termen îndelungat:** rezervat datorită: necesității rezolvării stenozei arterelor renale, a prezenței aterosclerozei generalizate care se poate agrava în context uremic; eventualei hemodialize.

DISCUȚII

La pacienții vârstnici (peste 65 de ani) cu factori multipli de risc cardiovascular (fumat, hipertensiune arterială, sex masculin, dislipidemie, leziuni aterosclerotice sistemice - în special coronariene sau cerebrale) apare o hipoperfuzie renală cronică care este de cele mai multe ori secundară unei SAAR. Aceasta poate fi uni- sau bilaterală, iar în timp poate duce la apariția unei nefropatii ischemice. La aceasta se mai adaugă și alte cauze care vor duce la ischemie cronică renală și la apariția insuficienței renale (IRC): - stimularea sistemului renina-angiotensină-aldosteron (în depleția hidrosalină severă, insuficiență cardiacă congestivă, hemoragie digestivă superioară) care va avea ca efect vasoconstricția arteriolei eferente urmată de ischemie tubulară, iar dacă procesul este cronic va determina leziuni tubulo-interstițiale și fibroză interstițială (3,4). Trebuie menționat că angiotensina II (AG II) scade fluxul plasmatic renal (FPR) dar cu o scădere



Legendă: SN-sistem nervos simpatic; AINS: antiinflamatoare nesteroidiene; IEC: inhibitori ai enzimei de conversie; AG: angiotensina; PG: prostaglandine, NO: oxid nitric

Fig. 1. Mecanismul patogenic al afectării medicamentoase renale induse

ne semnificativă a ratei de filtrare glomerulară (RFG). Inhibarea acestui sistem cu un inhibitor al enzimei de conversie (IEC), poate produce hipotensiune severă și/sau insuficiență renală printr-o creștere a FPR (secundară vasoconstricției eferentei) în timp ce RFG va scădea (fig. 1).

- hipoxia renală severă însoțită de apoptoza celulelor epiteliale și eliberarea de citokine care în final va determina fibroză interstițială (3).

- nefroangioscleroza hipertensivă.

De asemenea, în SAAR bilaterală se produce nu numai o stimulare a secreției de renină dar și o stimulare a secreției de prostaglandine vasodilatatorii (în special E_2) și eliberare de oxid nitric, ca efect compensator. Ambele pot fi supresate de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) care vor scădea filtrarea glomerulară. SAAR este o boală progresivă care duce la apariția NI iar în 1-3 ani de evoluție și a insuficienței renale cronice ce necesită suflare renală (6,7). Orice injurie renală medicamentoasă în această perioadă va face ca evoluția spre IRC să fie mult mai rapidă.

Nefropatia ischemică (NI), în esență, este

o formă de IRC secundară hipoperfuziei cronice a rinichilor. Poate fi mult timp asimptomatică dar sugerată la un pacient vârstnic, fumător, hipertensiv și dislipidemic, cu cardiopatie ischemică la care apare o agravare a IRC sub tratament cu IEC și/sartani (3,4). Diagnosticul NI se poate face prin metode funcționale – de determinare a activității reninei plasmatice sau a scintigrafiei renale înainte și după administrarea IEC, dar și prin metode imagistice fidele – angiografia renală prin tomografie computerizată spirală, angiografie cu substanță de contrast, angio RMN- dar care au deficiența unei nefrotoxicități a substanței de contrast. Utilă este ecografia Doppler duplex a arterelor renale sau ecografia Doppler color, care sunt ieftine, neinvazive și cu specificitate înaltă dar care necesită timp și experiență (3,5,6).

Subliniem faptul că, deși suntem în cazul unei patologii cu implicare evidentă a unor erori iatrogene, raportarea determinismului iatrogen ramane în afara posibilităților de codificare, codificările OMS actuale referindu-se la consecințe și nu la cauze, ceea ce face ca dimensiunile patolo-

giei iatrogene să rămână ignorate (8,9).

CONCLUZII

1. La vârstnic, înaintea inițierii tratamentului cu IECa, este indicat controlul valorilor creatininei, optim și ecografia Doppler a arterelor renale, cu recontrolul obligatoriu al creatininemiei la 48h și la 7 zile.

2. În cazurile de instabilitate hemodinamică se va temporiza administrarea IEC/sartani și va fi instruit anterior pacientul în

acest sens.

3. Controlul periodic al TA, proteiuriei, creatininei serice/ clearance-ului de creatinină la pacienții vârstnici cu risc (nefropatii ischemice, diabetice, hipertensive, fumatori, dislipidemici, cu antecedente coronariene ischemice etc.) ar fi benefic pentru a surprinde eventuala nefropatie ischemică în stadiile incipiente.

4. La pacientul vârstnic se va evita asocierea medicamentelor care pot induce ischemie renală (AINS; IEC; sartani).

BIBLIOGRAFIE

- Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterisation. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1608-1614.
- Choudhri AH, Cleland JG, Rowlands PC, Tran TL, McCarty M, Al-Kutoub MA. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *BMJ* 1990; 301: 1197-1198.
- Carmichael P, Carmichael A. Atherosclerotic renal artery stenosis: from diagnosis to treatment. International Meeting on Hypertension and the Kidney N°2, Madrid, ESPAGNE (03/02/2000) 2001, vol. 16 (20 ref.), 74-77.
- Kalra PA, Mamtara H, Holmes AM, Waldek S. Renovascular disease and renal complications of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Q J Med* 1990; 77: 1013-1018.
- Schreiber MF, Novick AC, Pohl MA. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *World J Urol* 1989; 7: 59-63.
- Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: A prospective study with duplex ultra-sonography. *J Vasc Surg* 1994; 19: 250-258.
- Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertension* 1996; 9: 1055-1061.
- Ungureanu G, Stoica O. Patologia iatrogenă – dificultățile abordării: delimitarea domeniului și evaluarea dimensiunii epidemiologice. *Rev Rom Bioetica* 2006; 4 (3): 39-44.
- Ungureanu G, Stoica O, Alexa I, Ardeleanu S. Iatrogenia medicamentoasă: dificultățile prevenției și dilemele bioetice. *Rev Rom Bioetica* 2006; 4 (3): 45-542.

FOLIILE DE COLAGEN IMPREGNATE CU FIBRINOGEN (TACHOCOMB®) ÎN CHIRURGIA GENERALĂ. INDICAȚII ȘI REZULTATE

E. Târcoveanu^{1,2}, Cr. Lupașcu^{1,2}, R. Moldovanu^{1,2}, N. Vlad¹, C. Bradea^{1,2}, A. Vasilescu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină

1 Clinica I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu”

Spitalul Clinic Universitar de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

2 Centrul de Cercetare în Chirurgie Generală Clasică și Laparoscopică

FIBRIN-COLLAGEN PATCH (TACHOCOMB®) IN GENERAL SURGERY. INDICATIONS AND RESULTS (Abstract): Adequate hemostasis is an important part of any surgical procedure, by open or minimally-invasive approach. The aim of this study was to evaluate the indications and the effect of absorbable fibrin-collagen patch – FCP (TachoComb®). **Methods:** We performed a retrospective study in the First Surgical Clinic Iași, during 2000-2006. We evaluated the use and the results of FCP in different types of surgical procedures. **Results:** A total of 245 patients underwent local hemostatic treatment during surgery. FCP was used in biliary surgery (50 patients), hepatic surgery (39 patients), surgery of the spleen (20 cases), pancreatic surgery (14), colo-rectal surgery (28), surgery of the thyroid gland (20), digestive sutures (39), thoracic surgery (3), surgery in retroperitoneum region (6), gynecologic and urologic procedures (7) and other types of surgical procedures (15). The results of the FCP use were: „very good” in 143 cases (58.4%), „good” at 64 cases (26.1%), „adequate” in 31 cases (12.6%) and „inadequate” at 7 patients (2.9%). **Conclusions:** The efficacy of FCP in local hemostasis is excellent. The use of FCP decrease the rate of conversions in laparoscopic surgery and is essential for spleen preserving surgery. The use of FCP in the treatment of digestive fistula is inadequate. FCP (TachoComb®) is too expensive for some surgical units. **Key words:** HAEMOSTASIS, FIBRIN COLLAGEN PATCH, TACHOCOMB

Controlul hemoragiei a reprezentat întotdeauna o problemă în chirurgie. În afara metodelor clasice de hemostază (ligatură, sutură, clipuri, electrocoagulare etc.), pentru hemoragiile difuze din chirurgia organelor parenchimatoase s-au folosit diverse metode de hemostază de contact: geluri cu fibrină, gelspon, glue etc. Patch-urile (folii) din collagen impregnate cu fibrinogen (TachoComb®) reprezintă o alternativă eficientă (1,2). Obiectivul studiului este de a evalua rezultatele utilizării foliilor de collagen impregnate cu fibrinogen (FCF) în chirurgia generală.

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost analizată retrospectiv cazuistica Clinicii I Chirurgie „I. Tănăsescu – Vl. Buțureanu” Iași în perioada 2000-2006. Datele din foile de observație și protocoalele operatorii au fost codate alfa numeric și incluse într-o bază de date MS Access. Au fost selectate cazurile la care s-a utilizat intraoperator FCF (TachoComb® - Nycomed Amersham) și s-au studiat indicațiile și eficiența utilizării preparatului hemostatic. Au fost utilizate folii de TachoComb® cu dimensiuni variate, de 9,5 x 4,8 x 0,5 cm și respectiv, 2,5 x 3 x 0,5 cm. Rezultatele apli-

cării FCF au fost codificate în patru categorii: nesatisfăcătoare (nu s-a obținut hemostază / bilistază / apariția unei fistule anastomotice cu peritonită difuză); satisfăcătoare (hemostază / bilistază îndoienică, care au necesitat gesturi suplimentare – reaplicare FCF, coagulare argon, sutură, meșaj etc. / fistule anastomotice cu debit mic); bune (s-a obținut o hemostază / bilistază care nu a impus niciun gest suplimentar / persistența unui drenaj hematic / biliar postoperator); foarte bune (hemostază / bilistază perfecte / nu au apărut fistule anastomotice).

REZULTATE

Indicațiile utilizării FCF au fost în general hemoragiile dificil de controlat prin metode convenționale, bilistază, aerostază, dar și protecția anastomozelor, considerate de chirurg cu risc mare de fistulă.

Din cele 20711 intervenții chirurgicale mari și foarte mari practicate în Clinica I Chirurgie Iași în perioada ianuarie 2000 – decembrie 2006, FCF au fost folosite în 245 intervenții chirurgicale (1,18%). Au fost 214 pacienți cu intervenții primare și 31 reintervenții (pentru hemoragie sau fistulă digestivă). Distribuția cazurilor în funcție de sex a fost cu predominanța bărbaților (51,8% ; 111) față de femei (48,2% ; 103),

cu vârsta medie de 58,6 ani (14 – 86 ani). S-au utilizat în total 332 FCF, între 1-5 folii pe caz (medie = 1,3). Nu s-au constatat diferențe semnificative între numărul FCF folosite și diferiți parametri biologici (vârstă, sex, patologie asociată).

Indicațiile pentru care s-au folosit FCF sunt redată în tabelul I.

FCF au fost folosite în chirurgia biliară pentru hemostază și bilistază la bolnavi cirofici în următoarele situații: colecistectomie pentru colecistită acută (n=20), colecistită cronică litiazică (n=21), icter mecanic (n=9), fistulă biliară prin canal aberant în patul vezicular (n=1), reintervenții pentru hemoperitoneu prin hemoragie din patul vezicular (n=3) (fig. 1).

În chirurgia hepatică FCF a fost folosit pentru protecția tranșei de hepatectomie (n=12), hemostază și bilistază în chirurgia chistului hidatic hepatic (n=10), hemostază pentru leziuni hepatice iatrogene (n=10), hemostază în rupturi hepatice posttraumatice (n=3) și după evacuarea abceselor hepatice (n=4) (fig. 2).

La nivelul splinei s-au utilizat FCF în obținerea hemostazei după decapsulare splenică (leziune iatrogenă în chirurgia clasică) (n=12) dar și în chirurgia laparoscopică a splinei (n=3) și hemostază în loja postsplenectomie (n=5).

TABELUL I
Indicațiile utilizării FCF

Tipul intervenției	Nr. cazuri	%
Hemostază și bilistază în chirurgia biliară	54	22
Hemostază și bilistază în chirurgia hepatică	39	15,9
Hemostază în chirurgia splinei	20	8,2
Hemostază și prevenirea fistulelor în chirurgia pancreatică	14	5,8
Hemostază și prevenirea fistulelor în chirurgia colo-rectală	28	11,4
Hemostază în chirurgia tiroidiană	20	8,2
Protecția anastomozelor digestive	39	15,9
Hemostază și aerostază în chirurgia pulmonară	3	1,2
Hemostază retroperitoneală	6	2,4
Hemostază în chirurgia ginecologică	5	2
Hemostază și urostază în chirurgia urologică	2	0,8
Hemostază în alte teritorii	15	6,2



Fig. 1. Hemostază în patul colecistic după colecistectomie laparoscopică prin aplicarea FCF



Fig. 3. Protejarea unei suturi gastrice (după rezecția laparoscopică a unei tumori stromale) cu FCF

În chirurgia pancreatică FCF a fost folosit în următoarele situații: protejarea anastomozelor pancreatico-jejunale T-L sau T-T în DPC (n=7); hemostază în pancreatita acută necrotică-hemoragică (n=3); hemostază pe tranșa pancreatică în pancreatectomia stângă (n=2), drenajul unui pseudochist de pancreas (n=2).

Pentru hemostază și prevenirea fistulelor în chirurgia colo-rectală FCF s-a folosit în amputația de rect (n=15); rezecție anterioară de rect și diferite colectomii (n=10) și, de asemenea, în explorarea chirurgicală a neoplasmelor rectale inoperabile cu invazia organelor adiacente, tentativa de disecție soldându-se cu hemoragie difuză (n=3).

FCF a fost folosit și în chirurgia tiroidiană, la 20 pacienți cu hemoragie difuză din loja tiroidiană: cancer tiroidian (n=5),



Fig. 2. Protejarea tranșei de rezecție hepatică (după bi-segmentectomie II-III) cu FCF

gușă multinodulară (n=13), boală Basedow (n=2).

Protejarea suturilor digestive a fost o altă indicație a utilizării FCF: sutură gastrică (fig. 3) și anastomoză gastro-jejunală (n=9), fistule duodenale (n=5), anastomoză eso-jejunală (n=16), enterorafie și anastomoză entero-enterală (n=6) și anastomoză bilio-digestivă (n=3).

De menționat că la 13 cazuri fost utilizat FCF în tratamentul fistulelor digestive: fistulă biliară (n=1), colo-rectală (n=6), duodenale (n=3), gastrice (n=1), eso-jejunale (n=3).

De asemenea, s-a utilizat FCF pentru hemostază și aerostază în chirurgia pulmonară (n=3), hemostază după extirparea unor tumori retroperitoneale (n=6), hemostază după histerectomie cu anexectomie și limfadenectomie pelvină (n=5), protecția cistorafiei (n=2), hemostază și urostază după nefrectomie polară superioară (n=1) și în alte situații (n=14).

FCF a fost folosit atât în timpul intervențiilor clasice (85,3%; n=209) cât și în intervenții minim-invasive (laparoscopice și toracoscopice) (14,7%; n=36).

Rezultatele folosirii FCF au fost considerate „foarte bune” la 143 cazuri (58,4%), „bune” la 64 cazuri (26,1%), „satisfăcătoare” la 31 pacienți (12,6%) și „nesatisfăcătoare” la 7 (2,9%) (fig. 4). Rata reinter-

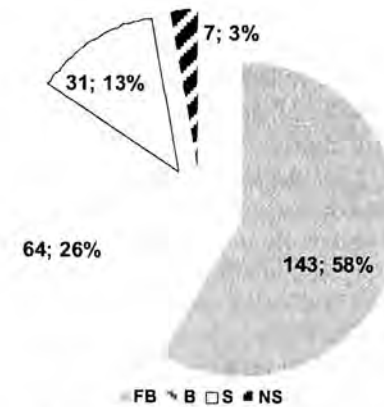


Fig. 4. Rezultatele utilizării FCF

venției a fost de 11,02% (n=27). Reintervențiile precoce (≤ 24 ore postoperator) au fost pentru hemoragie practicându-se completarea hemostazei (3,3%; n=8). Tardiv, (> 24 ore postoperator) s-a reintervent pentru hemoragie (4,48%; n=11) și fistule digestive la 8 pacienți (3,26%): 1 fistulă intestinală (post enterectomie, la pacient tarat), 2 fistule duodenale, 2 fistule eso-jejunale, 1 fistulă coledoco-duodenală (coledoc „venos”, friabil), 1 fistulă colică (post-rezecție Dixon), 1 fistulă gastrică. Menționăm că la 3 pacienți (fistulă gastrică – 1 caz și respectiv fistulă eso-jejunală – 2 cazuri) au fost reintervenții multiple cu reaplicări seriate de FCF.

Mortalitatea globală a fost de 2,04% (n=5); 2 pacienți au murit din cauza hemoragiei iterative și dificil de controlat, iar 3 pacienți prin sepsis consecutiv peritonitei difuze post fistulă digestivă anastomotică.

DISCUȚII

FCF (TachoComb®) este un agent local de hemostază format dintr-un „petec” de colagen cu origine animală, acoperit cu un strat format din fibrinogen uman, trombină și aprotinină bovină și riboflavină (cu rol de marker) (1,2,3,4). Mecanismul de acțiune constă în transformarea fibrinogenului

în fibrină, sub acțiunea trombinei, care imediat se polimerizează realizând o peliculă elastică, perfectând realizarea hemostazei (1,2,3,4). Aprotinina inhibă fibrinoliza și stabilizează cheagul de fibrină până la înlocuirea sa cu țesut de granulație. Acest proces durează 3-6 săptămâni. Pelicula de colagen stimulează agregarea trombocitelor și reține factorii de coagulare în hemoragia profundă (4). El trebuie să depășească marginile plăgii cu cel puțin 1 cm. FCF se aplică pe plagă cu suprafața galbenă (marcată cu riboflavină) și se comprimă timp de 3-5 minute cu o mână umedă sau cu ajutorul compreselor (1,2,3,4). În chirurgia minim-invazivă se folosesc aplicatoare speciale (5).

Există multiple raportări în literatură despre utilizarea FCF în diferite tipuri de intervenții chirurgicale. Scheyer M. și Zimmermann G. (6) folosesc FCF (TachoComb®) în hemoragiile difuze ale organelor parenchimatose, cu rezultate bune. Lippert H. și Wolff H. (7) au folosit FCF la 57 pacienți (hepatectomii – 21 cazuri, transplant hepatic – 6, pancreatectomii parțiale – 9 cazuri, hemostază în patul colecistic – 4 cazuri, splenectomii parțiale – 4 cazuri, protejarea grefoanelor vasculare – 2 cazuri etc.) cu rezultate satisfăcătoare. Alți autori au demonstrat eficiența FCF în protejarea anastomozelor vasculare prin studii randomizate (8). Agus G.B. et al. (4) au studiat rezultatele utilizării FCF la un grup de 125 pacienți la care au fost efectuate diferite intervenții chirurgicale (urologice, hepatectomii, intervenții din sfera O.R.L. etc.). Rezultatele obținute au fost considerate „foarte bune” la 22,4%, „bune” la 67,2%, „satisfăcătoare” în 8% și „nesatisfăcătoare” la doar 3 pacienți (2,4%). Rezultatele sunt comparabile cu cele din statistica noastră; de remarcat rezultatele „nesatisfăcătoare” care au o pondere similară – 2,4% vs 2,9%. De asemenea, sângerarea secundară după aplicarea FCF cu reintervenție a avut o rată

egală în cele două studii (3,2% vs 3,3% pe statistica noastră). Bunatian A.G. et al. (9) au studiat utilizarea FCF în rezecțiile hepatice; rezultate au fost „bune” în privința obținerii/perfectării hemostazei și „nesatisfăcătoare” în privința obținerii bilistazei. Rezultate similare au obținut și Skipenko O.G. et al. (10). Folosirea FCF în chirurgia pancreatică are rezultate discutabile; pe statistica noastră rezultatele au fost „foarte bune” pentru obținerea/perfectarea hemostazei și „satisfăcătoare” sau „nesatisfăcătoare” pentru protejarea anastomozelor. Lippert H. și Wolff H. (7) au arătat încă din 1990 rezultatele discutabile ale folosirii FCF în protejarea anastomozelor pancreatice, recomandând folosirea a 3-4 folii. Rezultate similare au obținut și Lorenz D. și Scheele J. (11) pe un grup de 30 pacienți cu diferite afecțiuni pancreatice (pancreatită acută, cronică, cancer pancreatic).

Protejarea anastomozelor și suturilor digestive cu FCF este discutabilă; Ozel S.K. et al. (12) într-un studiu experimental au arătat că vindecarea anastomozelor colo-colice este favorizată în primele zile de aplicarea FCF, dar acesta determină o reacție inflamatorie mai importantă, care poate întârzia vindecarea anastomozelor. De aceea, autorii recomandă folosirea FCF numai în cazuri selectate. Kanellos I. et al. (13), într-un studiu experimental, recomandă folosirea FCF pentru protejarea anastomozelor colo-colice, la cazurile la care se administrează chimioterapie intraperitoneală. Există autori (14, 15) care au imaginat o tehnică nouă de tratament a ulcerului perforat („sutureless”) – aplică FCF la nivelul perforației (laparoscopic), cu rezultate favorabile.

Folosirea FCF în chirurgia ginecologică (clasică sau laparoscopică) are rezultate foarte bune (16,17); Holub Z., Kliment L. (2) raportează o eficacitate de 100% în oprirea hemoragiilor difuze cu origine pelvină.

În chirurgia toracică FCF este folosit cu

succes atât pentru hemostază cât și pentru aerostază (18,19). Nicodin A. et al. (20) raportează folosirea cu succes a FCF în sângerările cu debit mare (lezarea arterei mamare interne).

A fost recent introdus în practică un preparat hemostatic similar, dar cu factori de coagulare de proveniență umană (TachoSil®), cu rezultate foarte bune. Haas S. (21) raportează 408 pacienți (în cadrul unui trial „multicenter postauthorization surveillance”) la care s-a utilizat TachoSil® (chirurgie hepatobilio-pancreatică, urologie, chirurgie cardiacă etc.); la peste 50% din cazuri utilizarea preparatului a „împiedicat” transfuziile de sânge, iar în 17% a permis prezerwarea viscerelor. De asemenea, Frena A., Martin F., într-un studiu recent (22), arată eficiența utilizării TachoSil® în prevenirea fistulelor biliare, după chirurgia hepatobiliară. În țara noastră singura experiență privind utilizarea TachoSil® o are Centrul de Chirurgie Hepatică și Transplant, Institutul Clinic Fundeni (Prof. Dr. I. Popescu) (23).

CONCLUZII

FCF realizează o hemostază excelentă. Este imediat disponibil pentru utilizare și se mulează pe suprafața sângerândă, realizând hemostază chiar în spații greu accesibile. Permite scăderea numărului converșiilor în chirurgia laparoscopică și este indispensabil în chirurgia „conservatoare” a splinei.

Utilizarea FCF în tratamentul fistulelor digestive a avut rezultate modeste.

Prețul de cost reprezintă dezavantajul FCF ceea ce îl poate face inaccesibil pentru unele servicii chirurgicale.

MULȚUMIRI

Acest material a fost susținut parțial de resurse din cadrul grantului de cercetare CEEX122-2006 al Academiei de Științe Medicale.

BIBLIOGRAFIE

- Schiele U, Kuntz G, Riegler A. Hemostatic preparations on the basis of collagen alone and as fixed combination with fibrin glue. *Clin Materials* 1992; 9: 169-177.
- Holub Z, Kliment L. The effectiveness of collagen fleece combined with a fibrin glue in hemostasis during laparoscopic surgery. *J Gyn Surg* 1999; 15 (4): 185-191.
- Schelling G, Block T, Gokel M, Blanke E, Mammer C, Brendel W. Application of a fibrinogen-thrombin-collagen-based hemostatic agent in experimental injuries of liver and spleen. *J Trauma* 1988; 28: 472-475.
- Agus GB, Bono AV, Mira E, Olivero S, Peilowich A, Homdrum E. Hemostatic efficacy and safety of TachoComb in surgery. *Int Surg* 1996; 81: 316-319.
- Carbon RT, Baer K, Simon S, Baar S, Huemmer HP. AMISA: innovative tissue management in MIS. *Min Invas Ther Allied Technol* 1999; 8 (5): 347-353.
- Scheyer M, Zimmermann G. TachoComb used in endoscopic surgery. *Surg Endosc* 1996; 10 (5): 501-503.
- Lippert H, Wolff H. Experience with the use of fibrin sealing. *Zentralbl Chir* 1990; 115: 1175-1180.
- Czerny M, Verrel F, Weber H et al. Collagen patch coated with fibrin glue components. Treatment of suture hole bleedings in vascular reconstruction. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41: 553-557.
- Bunatian AG, Zavenian ZS, Bagmet NN, Shatverian GA, Skipenko OG. Problems of hemostasis and ermetic properties in liver resections with application of fibrin collagen substance. *Khirurgiia* 2003; 9: 18-23.
- Skipenko OG, Shatverian GA, Movchum AA, Eramishantsev AK. Application of wound coat „TachoComb” in surgical interventions on liver and pancreas. *Khirurgiia* 1998; 1: 11-14.
- Lorenz D, Scheele J. The application of collagenic freece (TachoComb) in the pancreatic surgery. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 1990; 23 (2): 93-94.
- Ozel SK, Kazez A, Akpolat N. Does a fibrin-collagen patch support early anastomotic healing in the colon? An experimental study. *Tech Coloproctol* 2006; 10 (3): 233-236.
- Kanellos I, Christoforidis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Sakkas L, Betsis D. *Tech Coloproctol* 2006; 10 (2): 115-120.
- Sim AJW, El Ashaal Y, Ramadan K et al. laparoscopic repair of perforated duodenal ulcers using collagen fleece coated with fibrin glue. *Minimally Invasive Therapy* 1995; 4: 215-217.
- Sunderland GT, Chisholm EM, Lau WY, Chung SCS, Li AKC. Laparoscopic repair of perforated ulcer. *Br J Surg* 1992; 79: 785-789.
- Holub Z, Jabor A. laparoscopic management of bleeding after laparoscopic or vaginal hysterectomy. *JSLs* 2004; 8 (3): 235-238.
- Wilke I, Merker A, Schneider A. Laparoscopic treatment of hemorrhage after vaginal hysterectomy or laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Surg Endosc* 2001; 15 (10): 1144-1146.
- Hollaus P, Pridum N. The use of TachoComb in thoracic surgery. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35 (6 Suppl 1): 169-170.
- Lang G, Csekeo A, Stamatis G et al. Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin coated collagen patch (TchoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25 (2): 160-166.
- Nicodin A, Voiculescu V, Cozma G et al. Aplicații ale TachoComb în chirurgia toracică - noi indicații. *Cercetări experimentale și medico-chirurgicale*. <http://www.jmed.ro/index.php?articol=201>.
- Haas S. The use of a surgical patch coated with human coagulation factors in surgical routine: a multicenter postauthorization surveillance. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12 (4): 445-450.
- Frena A, Martin F. How to improve biliostasis in liver surgery. *Chir Ital* 2006; 58 (6): 793-795.
- Popescu I. TachoSil® a new era in haemostatic treatment. *8-th Symposium and Postuniversity Course of the Romanian Chapter of IASG*, București 5-8 aprilie 2006.

DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ ÎN CANCERUL DE CAP DE PANCREAS – CONSIDERAȚII ASUPRA 54 CAZURI

R. Moldovanu¹, F. Grecu², E. Târcoveanu¹, Șt. Georgescu¹, V. Scripcariu², D. Niculescu¹, C. Burcoveanu², N. Dănilă¹, Lidia Andriescu², C. Bradea¹, C. Bulat², **M. Chifan¹**, **Cristina Dăscălescu¹**, A. Grigorovici², D. Lăzescu¹, S. Pădureanu², M. Stoian²,

D. Ferariu³, Felicia Crumpei¹, C. Pleșa¹, Cr. Dragomir²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica I Chirurgie "I. Tănăsescu-Vl. Buțureanu" Iași

2 Clinica a III-a Chirurgie "Gh. Chipail" Iași

Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" Iași

3 Departamentul de anatomo-patologie

PANCREATICODUODENECTOMY FOR PANCREATIC HEAD CANCER – CONSIDERATION ABOUT 54 CASES (Abstract):

Pancreatic cancer has an increase rate in western countries. From the first pancreaticoduodenectomy (PD) performed by Kausch in 1909, the value of the resection in the treatment of pancreatic head cancer was disputed. **Aim:** To assess the PD with or without pylorus preservation as surgical treatment for pancreatic cancer.

Methods: Retrospective review of the clinical records of patients undergoing PD for pancreatic cancer. **Results:** From January 1995 till December 2005, in the First and Third Surgical Units, "St. Spiridon" University Hospital Iași, Romania, were performed 137 PD. From these, 54 cases were histologic diagnosed with pancreatic cancer; 23 cases underwent pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) and 31 patients, classical Whipple procedure (PDW). Mean age was 59.07±1.42 years old (26-75 years old), and male to female ratio was 29 to 25. Jaundice was presented in 51 cases (94.4%), abdominal pain at 39 patients (72.2%) and Curvoisier-Terrier sign at 37 cases (68.7%). Fever was observed only 4 cases (7.4%).

Other biological and imaging parameters (e.g. main diameter of the biliary duct, tumor and wirsung) were also discussed, but no significant difference was found between PPPD and PDW. Pancreatico-jejunostomy was performed in 41 cases (28 during the PDW and 13 in PPPD) and 13 pancreatico-gastrostomy (3 during PDW and 10 during PPPD). Mean operating time and mean blood loss in the PDW group were 358.22±10.53 minutes and 587.74±60.87 mL. After PPPD, these figures were 326.08±15.04 minutes and 571.74±90.50 mL, but no significant difference was noted. Delayed Gastric Emptying (DGE) was presented at 15 patients: 8 in PPPD group and 7 in PDW group (p=0.322). Postoperative morbidity rate (excluding DGE) was 33.33% (8 cases in PDW group and 10 in PPPD group). Pancreatic leak has a rate of 5.55% (3 cases – one in PPPD group vs two in PDW group), biliary leak has a rate of 12.96% (4 in PPPD group vs 3 in PDW group) and duodeno-jejunal anastomotic fistula appeared in one cases (PPPD). Acute postoperative pancreatitis was presented in one case (PPPD group) and postoperative haemorrhage appeared in 4 cases (2 in PPPD and 2 after PDW). Hospital stay was 19.91±2.28 days in PPPD group vs 18.87±2.24 days in PDW group (p=0.751). Postoperative mortality rate was 5.5% (one case after PPD and 3 cases after PDW). Histological exam diagnosed ductal pancreatic adenocarcinoma in 51 cases (94.44%). Mean long-term survival rate was 20.98 months (10.52-31.45 months; 95CI) and no difference was revealed between PPPD and PDW (log rank test – p=0.796). **Conclusion:** PD should be performed for any pancreatic tumor even without preoperative histologic confirmation. The

results after PPPD (postoperative morbidity and mortality, long-term survival) are similar to that following conventional Whipple procedure, if the principles of viable and tumor free margins are observed. **Key words:** PANCREATICODUODENECTOMY, PANCREATIC CANCER

Neoplaziile pancreasului exocrin, cu 37170 de cazuri noi estimate pentru anul 2007 în S.U.A. (1), ocupă locul al II-lea între cancerele tractului digestiv (după cancerele colo-rectale) (1,2). Are o incidență în creștere și este pe locul al IV-lea între cauzele de deces prin cancer digestiv în S.U.A. (3). Incidența cancerului pancreatic este în America de Nord, Europa și Japonia de 5-10/100000 locuitori (4). În Statele Unite incidența globală este de 8,8/100.000 locuitori, iar la populația de culoare atinge 14,8/100.000 locuitori (3). În Franța, sunt înregistrate 3053 cazuri de cancer pancreatic (4). Se consideră că incidența s-a dublat în ultimii 30 de ani în Marea Britanie și s-a triplat în Statele Unite (4). Cea mai frecventă localizare este cea cefalică, cu cca. 70% din cazuri (3,5). Rata rezecabilității în cancerul de cap de pancreas nu s-a modificat semnificativ în ultimii ani, fiind în jur de 20% (5,6,7).

Deși prima duodenopancreatectomie cefalică (DPC) efectuată cu succes la om a fost efectuată de W. Kausch în 1909, intervenția pentru cancer cefalo-pancreatic a fost practică de A. Brunschwig, abia în 1937. De atunci au fost descrise multiple variante tehnice ale duodenopancreatectomiei cefalice, utilizate atât pentru tumori ampulare cât și pentru neoplasmul pancreatic.

Obiectivul lucrării este de a evalua rezultatele a două tehnici de DPC, cu și fără preservarea pilorului, la pacienții cu neoplasm pancreatic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea analizează cazuistica a două clinici chirurgicale de prestigiu: Clinica I și a III-a Chirurgie, Spitalul "Sf. Spiridon"

Iași. Au fost selectați, retrospectiv, pacienții care, la examenul histopatologic al piesei de rezecție, au fost confirmați cu neoplasm de pancreas. Datele din dosarele medicale (foi de observație, protocoale operatorii, buletine histopatologice) au fost incluse într-o bază de date MS Access și prelucrate cu programul SPSS ver. 12, pentru Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois). Au fost utilizate testul t Student, Pearson- χ^2 , test exact Fisher, curbele de supraviețuire Kaplan Meier și Cox regression model. Pragul de semnificație a fost p<0,05. Pentru variabilele continue, valorile medii au fost exprimate ca: valoare medie ± standard error of mean (SEM). Experiența chirurgului a fost notată de la 1 la 3 în funcție de numărul de duodenopancreatectomii efectuate: „1” – 1-3 DPC, „2” – 3-6 DPC, „3” – peste 6 DPC. Menționăm că aprecierea riscului operator a fost efectuată prin reevaluarea documentelor medicale ale pacienților, folosind scala ASA (American Society of Anesthesiologists) și scala Spitalului de Urgențe București. Condiția necesară pentru efectuarea DPC cu preservarea pilorului a fost absența malignității la nivelul marginilor duodenale sau a limfonodulilor pilorici. Pentru a asigura omogenitate studiului, am reevaluat complicațiile postoperatorii, folosind definițiile următoare:

– Fistula pancreatică postoperatorie este definită ca exteriorizarea unui lichid cu o concentrație crescută a amilazelor, cu un debit de peste 50 mL/zi.

– Fistula biliară este definită ca persistența unui drenaj biliar de peste 50 mL/zi sau identificarea radiologică a unui traseu fistulos ce comunică cu arborele biliar.

- Fistula anastomozei gastro(duodeno)-jejunale este definită ca apariția și persistența unui lichid de aspect digestiv sau/și evidențierea unui traiect fistulos prin tranzit eso-gastric cu substanță de contrast.

- Întârzierea de evacuare gastrică (Delayed Gastric Emptying - DGE) este definită ca necesitatea menținerii sondei nazogastrice peste 10 zile sau imposibilitatea de a tolera o dietă normală după a 14-a zi postoperator.

REZULTATE

În perioada ianuarie 1995-decembrie 2005, în cele două clinici chirurgicale din Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, au fost efectuate 137 DPC de diferite indicații. Diagnosticul preoperator a fost de tumoră cefalo-pancreatică la 51,8% (n=71) dintre pacienți. Examenul histopatologic a confirmat neoplazia pancreatică la doar 54 cazuri (49,5%). La 23 pacienți a fost efectuată duodenopancreatectomie cefalică cu preservare de pilor (DPCpp), iar la 31, DPC tip Whipple (DPCw).

Raportul bărbați / femei a fost de 29 / 25 (53,7% vs 46,3%); la bărbați au predominat DPCw (20 vs 9), iar la femei cele cu preservare de pilor (DPCpp) (14 vs 11), dar diferența nu este semnificativă statistic ($\chi^2=3,422$; df=1; p=0,064).

Vârsta medie a fost de $59,07 \pm 1,42$ ani (26-75 ani). La cei la care s-a practicat DPCpp vârsta medie a fost de $57,78 \pm 2,39$ ani vs $60,03 \pm 1,75$ ani la cei cu DPCw (t Student; p=0,441).

Distribuția pacienților în funcție de mediul de proveniență a fost relativ egală 28 din mediul urban vs 26 din mediul rural (51,85% vs 48,15%). Pentru pacienții din mediul rural s-au practicat mai multe DPCpp (15 vs 11), iar pentru cei din mediul urban, mai multe DPCw (20 vs 8); această corelație este semnificativă statistic: $\chi^2=4,676$; df=1; p=0,031.

Indicele de masă corporală a variat între

15,97 și 35,08 kg/m² ($22,78 \pm 0,416$ kg/m²), iar scăderea ponderală a fost prezentă la 34 pacienți (62,96%) cu o valoare medie de $6,62 \pm 0,368$ kg (3-12 kg). Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între DPCw și DPCpp din punct de vedere al distribuției pacienților în funcție de indicele de masă corporală (t Student; p=0,874); de asemenea, scăderea ponderală a fost similară în ambele loturi (DPCw vs DPCpp - t Student; p=0,143).

Fumatul a fost prezent în anamneza a 20 pacienți (37%), cu distribuție egală în cele două loturi (DPCw vs DPCpp - $\chi^2=0,713$; df=1; p=0,399) durata medie a fumatului fiind de $22,58 \pm 1,287$ ani (12-30 ani), iar numărul de țigări fumate zilnic a variat între 10 și respectiv, 25 ($16,58 \pm 1,015$ țigări/zi). 29 pacienți (53,7%) au consumat cronic alcool, cantitatea medie zilnic consumată fiind estimată la $136,67 \pm 21,63$ mL (30-500 mL/zi).

Din patologia asociată, este de remarcat incidența relativ crescută a diabetului zaharat, prezent la 22,2% dintre pacienți (n=12); pusele de pancreatită au fost recunoscute doar de un pacient, iar boala ulcer-roasă de 7 cazuri.

Simptomatologia a fost dominată de icter prezent la 94,4% dintre pacienți (n=51), urmat de durerile abdominale, la 72,2% (n=39), inapetență - 50% (n=27), prurit - 42,6% (n=23), sindrom dispeptic - 25,9% (n=14), astenie - 16,7% (n=9) și febră - 7,4% (n=4); semnul Courvoisier-Terrier a fost prezent la 37 pacienți (68,5%). Analiza distribuției simptomatologiei în cele două loturi (DPCw vs DPCpp) nu a evidențiat diferențe semnificative statistic (χ^2 ; df=1; p>0,05).

Examenul ecografic a precizat existența unei formațiuni tumorale cu dimensiuni de 10-70 mm ($32,16 \pm 1,832$ mm); la 50 pacienți (92,6%) s-au constatat căi biliare intrahepatice dilatate, iar diametrul mediu al căii biliare principale a fost de $15,39 \pm 0,746$ mm (6-35 mm). Diametrul ductului

Wirsung măsurat ecografic a variat între 2 și 13 mm ($5,94 \pm 0,551$ mm). Analiza acestor parametri biometrici nu a evidențiat diferențe între DPCw și DPCpp (t Student; p>0,05).

Computer tomografia (CT) a fost efectuată la doar 20 cazuri (37%); dimensiunile medii ale tumorii măsurate pe CT au fost de $30 \pm 1,76$ mm (15-45 mm), diametrul mediu al căii biliare principale de $14,3 \pm 1,373$ mm (6-31 mm), iar a ductului Wirsung de $4,73 \pm 0,539$ mm (2-9 mm). Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic (t Student; p>0,05) între DPCw vs DPCpp.

Explorarea prin rezonanță magnetică a fost efectuată doar la 8 pacienți, diametrul mediu al tumorii fiind de $38,4 \pm 3,31$ mm (30-45 mm), al căii biliare principale de $16,87 \pm 1,95$ mm (12-28 mm), iar al ductului Wirsung de $7,2 \pm 1,28$ mm (4-13 mm). Nu există diferențe semnificative statistic între DPCw și DPCpp (t Student; p>0,05).

Analiza probelor de laborator nu a evidențiat diferențe între lotul cu și fără preservare de pilor.

Riscul anestezico-chirurgical apreciat pe scala ASA a fost 2, la 48 pacienți (88,9%). Utilizând scala Spitalului de Urgențe București, s-a constatat că 20 cazuri (37%) au fost notate cu 5 puncte, 33 (61,1%) cu 6 și într-un singur caz (1,9%) cu 7. Distribuția cazurilor în funcție de riscul anestezico-chirurgical (ASA și Scala Spitalului de Urgențe București) și tipurile de intervenție (DPCw vs DPCpp) nu a evidențiat diferențe semnificative statistic ($\chi^2=0,151$ df=1; p=0,697 - pentru scala ASA și respectiv, $\chi^2=0,790$; df=2; p=0,674 - pentru Scala Spitalului de Urgențe București).

Intervențiile au fost efectuate de chirurghi cu experiență variată: 22,22% (n=12) - experiență „1”, 18,5% (n=10) - experiență „2”, iar 59,3% (n=32) - experiență „3”. Nu s-a constatat o influență a experienței chirurgului în alegerea tipului de rezecție duodenopancreatică, toate cele trei cate-

gorii de chirurghi realizând în proporții aproape egale atât DPCw cât și DPCpp ($\chi^2=0,688$; df=2; p=0,709).

Din punct de vedere al datelor intraoperatorii, rezecția procesului uncinat a fost totală în 42 cazuri (18 DPCpp și 24 DPCw), parțială în 5 (3 DPCpp vs 2 DPCw) și nu a fost efectuată la 7 cazuri (2 DPCpp vs 5 DPCw). Nu există corelație semnificativă statistic din punct de vedere al tipului de intervenție chirurgicală și rezecția uncinului ($\chi^2=1,184$; df=2; p=0,553). Rezecția lamei retroportale a fost totală în 17 cazuri (5 DPCpp vs 12 DPCw), parțială în 19 cazuri (12 DPCpp vs 7 DPCw) și nu a fost efectuată, la 18 pacienți (6 DPCpp vs 12 DPCw) ($\chi^2=5,125$; df=2; p=0,077).

Anastomoza pancreatico-digestivă a fost realizată în lotul DPCpp tip pancreatico-jejunal termino-terminal (13 cazuri) și gastro-pancreatic (10 cazuri); în schimb, în lotul DPCw a fost preferată anastomoza pancreatico-jejunală termino-terminală (21 cazuri), deși au fost efectuate și anastomoze pancreatico-jejunale termino-laterale (7 cazuri) și gastro-pancreatice (3 cazuri). Această corelație este semnificativă statistic ($\chi^2=11,724$; df=2; p=0,003). Protezarea acestei anastomoze cu tub „pierdut” sau exteriorizat la Völker a fost efectuată în 10 cazuri (7 în lotul DPCpp vs 3 în cel cu DPCw) ($\chi^2=3,770$; df=1; p=0,052). Protezarea anastomozei coledoco-jejunale a fost efectuată doar în 2 cazuri.

Accidentele intraoperatorii au fost întâlnite la 10 pacienți 4 în lotul DPCpp și respectiv 6, în lotul DPCw - $\chi^2=0,034$; df=1; p=0,854; în majoritatea cazurilor (n=8) au fost hemoragice (hemoragie din pat colecistic (1 caz); lezare venă mezențerică superioară - sutură (1 caz); lezare mezocolon transvers (1 caz); lezare arteră colică dreaptă superioară - ligatură (1 caz); lezare vena portă - sutură (1 caz); lezare confluent spleno-mezențeric - sutură (1 caz); lamă retroportală - sutură (1 caz);

lezare arteră mezenterică superioară – refacere cu grefon autolog din safena internă (1 caz)).

Durata intervenției a variat între 240 și respectiv 560 minute ($344,53 \pm 8,98$ minute), iar cantitatea de sânge pierdută intraoperator între 200 și 2300 mL ($580,92 \pm 51,51$ mL). DPCw a fost o intervenție cu durată mai lungă ($358,22 \pm 10,53$ minute) decât DPCpp ($326,08 \pm 15,04$ minute), dar această diferență nu este semnificativă statistic (t Student, $p=0,077$). De asemenea, DPCw a fost asociată cu o cantitate de sânge pierdută mai mare ($587,74 \pm 60,87$ mL vs $571,74 \pm 90,50$ mL) – t Student, $p=0,880$.

Întârzierea de evacuare gastrică (Delayed Gastric Emptying - DGE) a fost identificată la 15 pacienți (27,77%) – 8 în lotul DPCpp și respectiv 7, în lotul DPCw ($\chi^2=0,980$; $df=1$; $p=0,322$); durată menținerii sondei nazo-gastrice a fost de $10,04 \pm 1,31$ zile în lotul DPCpp vs $7,55 \pm 0,49$ zile în lotul DPCw (t Student; $p=0,054$). Analiza statistică a evidențiat o corelație semnificativă între tipul de anastomoză pancreatică și apariția DGE; astfel, DGE a apărut la 17,6% ($n=6$) din cele 34 cazuri cu anastomoză pancreatico-jejunală termino-terminală, 28,6% ($n=2$) din cele 7 cazuri cu anastomoză pancreatico-jejunală termino-laterală și 53,8% ($n=7$) din cele 13 cazuri cu anastomoză pancreatico-gastrică ($\chi^2=6,145$; $df=2$; $p=0,046$).

Complicațiile postoperatorii au apărut la 18 pacienți (33,33%); 8 în lotul DPCw și respectiv 10, în lotul DPCpp ($\chi^2=0,038$; $df=1$; $p=0,537$; test Fisher):

- hemoragiile au complicat evoluția a 4 cazuri: doi pacienți (DPCpp și respectiv DPCw) au prezentat hemoperitoneu postoperator, un pacient hemoragie digestivă superioară (DPCw), iar alt caz a prezentat atât hemoragie intraperitoneală, cât și hemoragie digestivă superioară (DPCpp). De remarcat că toate hemoragiile digestive superioare au apărut la pacienți la care s-a

practicat pancreatico-gastrostomie; această asociere este confirmată statistic ($\chi^2=6,550$; $df=2$; $p=0,038$);

- complicațiile respiratorii (pneumonii, bronhopneumonii, pleurezii) în 4 cazuri (în lotul DPCw) ($\chi^2=3,205$; $df=1$; $p=0,07$; test Fisher);

- infecțiile ale plăgii operatorii au fost la 11 pacienți (20,4%) (7 în lotul DPCpp și respectiv 4 în lotul DPCw) ($\chi^2=2,502$; $df=1$; $p=0,113$; test Fisher);

- bacteriemie de cateter (confirmată de antibiogramă) la 2 pacienți (1 în lotul DPCpp vs 1 în lotul DPCw) ($\chi^2=0,047$; $df=1$; $p=0,829$);

- fistula pancreatică la 3 pacienți (5,55%) (1 în lotul DPCpp vs 2 în lotul DPCw) ($\chi^2=0,111$; $df=1$; $p=0,739$); debitul fistulei pancreatice a fost de cca 200 mL/zi în lotul DPCpp și respectiv 225 ± 25 mL/zi în lotul DPCw (t Student; $p=0,667$); analiza în funcție de tipul de anastomoză pancreatico-jejunală nu arată corelații semnificative statistic ($\chi^2=1,573$; $df=2$; $p=0,455$);

- fistula biliară în 7 cazuri (12,96%) (4 în lotul DPCpp vs 3 în lotul DPCw) ($\chi^2=0,696$; $df=1$; $p=0,443$; test Fisher); debitul fistulei biliare a fost de cca $262,5 \pm 23,93$ mL/zi în lotul DPCpp, iar în lotul DPCw de cca $233,33 \pm 33,33$ mL/zi (t Student; $p=0,496$);

- fistula de anastomoză duodeno-jejunală – un caz (1,85%) (lotul DPCpp); debitul maxim al fistulei a fost de cca 300 mL/zi;
- pancreatita acută postoperatorie – un caz (DPCpp);

Spitalizarea postoperatorie a fost în medie de $19,31 \pm 1,6$ zile (5-77 zile): în lotul DPCpp – $19,91 \pm 2,28$ zile, iar la cazurile la care s-a practicat DPCw – $18,87 \pm 2,24$ zile (t Student; $p=0,751$).

Examenul histopatologic a evidențiat adenocarcinoame ductale pancreatice la 51 cazuri – 94,4%. La trei pacienți s-au constatat forme histologice particulare: carcinom pancreatic cu celule în „inel cu pe-

cete” - origine ductală (1 caz), chistadenocarcinom mucos (1 caz) și respectiv carcinom cu origine din acinii pancreatici (1 caz).

Numărul limfonodurilor analizate histopatologic a variat între 3 și 27 ($7,74 \pm 4,29$). În lotul pacienților la care s-a practicat DPCpp numărul limfonodurilor prezente pe piesa de rezecție și investigați histopatologic a variat între 3 și 13 / caz ($7,21 \pm 2,98$), iar în lotul DPCw de între 3 și 27 / caz ($8,13 \pm 5,07$). Deși aparent DPCw este asociată cu un număr mai mare de limfonoduli „ridicați” și examinați histologic, această corelație nu este semnificativă statistic (t Student; $p=0,446$). Limfonodulii cu metastaze maligne au fost întâlniți la 28 pacienți; numărul acestora a variat între 1 și 9 / caz ($2,78 \pm 1,82$).

Majoritatea pacienților (28; 58%) au fost în stadiul IIB (limfonoduli regionali invadați); în stadiul IIA au fost 12 pacienți (22%), în IB, 11 pacienți (20%), iar în stadiul IA, 2 pacienți (4%). Într-un singur caz s-a constatat invazia organelor vecine (mezo-colon și colon transvers) – stadiul III. Analiza stadiului TNM al cancerului pancreatic în funcție de tipul de intervenție (DPCw vs DPCpp) nu a evidențiat diferențe semni-

ficative statistic ($\chi^2=1,572$; $df=4$; $p=0,814$).

Prezența emboliilor tumorale în vase a fost prezentă la 18 cazuri (33,33%), iar invazia perinervosă la 25 cazuri (46,3%). De menționat că 13 cazuri au prezentat atât invazie vasculară cât și invazie perinervosă. Focare de pancreatită cronică au fost puse în evidență la 20 pacienți (37%).

Analiza gradului tumoral, disponibil la 43 cazuri (în restul de 11, buletinele histopatologice nu au permis precizarea diferențierii celulare), a arătat că 28 cazuri (65%) au fost moderat diferențiate (G2), 11 pacienți (26%) au fost bine diferențiate și în 4 cazuri (9%) slab diferențiate.

Supraviețuirea a fost studiată la 39 cazuri (informații complete). Mortalitatea în primele 30 zile postoperator a fost de 3 cazuri (5,5%) – un caz după DPCpp și respectiv 3 cazuri după DPCw. De asemenea, mortalitatea între 30 și 60 zile a fost reprezentată de un caz (după DPCw). Durata medie a supraviețuirii a fost de 20,98 luni ($10,52 - 31,45$; 95% CI). Curba supraviețuirii este prezentată în fig. 1. Se observă că 50% dintre pacienți au supraviețuit 10 luni; de asemenea, există o supraviețuire

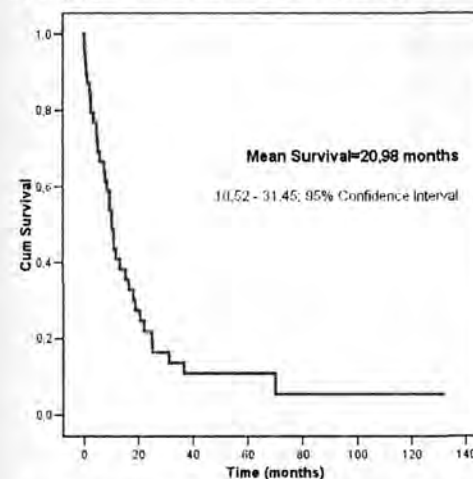


Fig. 1. Curba de supraviețuire a pacienților cu neoplasm pancreatic (Kaplan Meier)

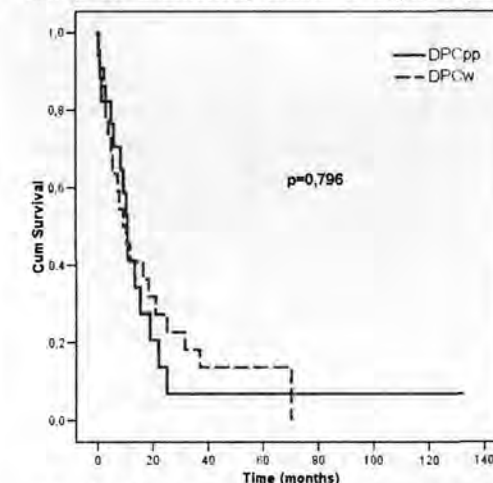


Fig. 2. Curba de supraviețuire a pacienților cu neoplasm pancreatic în funcție de tipul operației (Kaplan Meier; log rank test, $p=0,796$)

extremă de 131 luni, la o pacientă la care diagnosticul a fost de chistadenocarcinom pancreatic. Supraviețuirea pacienților cu neoplasm pancreatic nu a fost influențată de tipul intervenției (fig. 2): în cazurile la care s-a practicat DPCw supraviețuirea medie a fost de 19,33 luni (9,78 – 28,89 luni; 95%CI), iar la cei cu DPCp de 19,18 luni (3,40 – 34,96; 95%CI) (log rank test; $p=0,796$). În lotul DPCp 25% din pacienți au supraviețuit $18,77 \pm 4,34$ luni, 50% au supraviețuit $10,9 \pm 1,05$ luni, iar 75% au avut o supraviețuire de $5,77 \pm 4,53$ luni. 25% din cazurile cu DPCw au avut o supraviețuire de $24,87 \pm 8,56$ luni, 50% au supraviețuit $9,43 \pm 2,52$ luni, iar 75%, $3,53 \pm 1,39$ luni (Kaplan Meier).

Femeile cu neoplasm pancreatic au avut o supraviețuire medie de 28,77 luni (10,93 – 46,61; 95%CI), față de bărbați – 13,64 luni (4,65 – 22,63; 95%CI) – log rank test; $p=0,0064$. Această diferență de supraviețuire a fost influențată de supraviețuirea extremă de 131 luni.

S-au constatat diferențe semnificative statistic între curbele de supraviețuire în

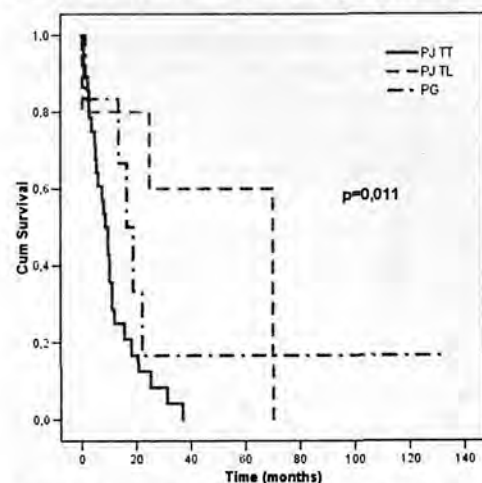


Fig. 3. Curbele de supraviețuire în funcție de tipul de anastomoză pancreatico-digestivă. Se observă supraviețuirea superioară a anastomozelor PJ TL și PG (Kaplan Meier; log rank test; $p=0,011$)

funcție de riscul anestezico-chirurgical exprimat pe scala ASA; astfel, pacienții cu scor ASA 2 ($n=33$) au supraviețuit în medie 24,01 luni (11,94 – 36,08; 95%CI), iar cei cu ASA 3 ($n=6$) au supraviețuit 4,35 luni (1,16 – 7,54; 95%CI) (log rank test; $p=0,001$).

Supraviețuirea nu a fost influențată de experiența chirurgilor ($p=0,781$), consistența parenchimului pancreatic ($p=0,400$), rezecția lamei retroportale ($p=0,765$), rezecția procesului uncinat ($p=0,477$), prezența accidentelor intraoperatorii ($p=0,863$), tipul rezecției gastrice ($p=0,836$). Tipul anastomozelor pancreatico-digestive influențează supraviețuirea: pacienții cu anastomoză pancreatico-jejunală termino-terminală au avut o supraviețuire medie de 10,73 luni (7,16–14,30, 95%CI), cei cu anastomoză pancreatico-jejunală termino-laterală au supraviețuit în medie 46,99 luni (15,68–78,29; 95%CI), iar cei cu anastomoză pancreatico-gastrică au supraviețuit 33,83 luni (0–69,16; 95%CI) (log rank test, $p=0,011$) (fig. 3).

Analiza comparativă a curbelor de su-

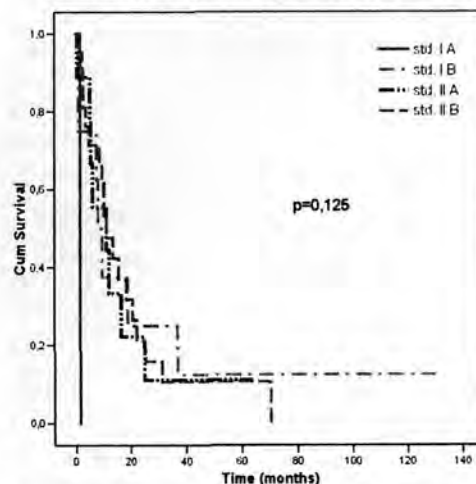


Fig. 4. Curbele de supraviețuire în funcție de stadiul neoplaziei. Se observă decesele din perioada perioperatorie și supraviețuirea pacienților din stadiul IB (T2N0M0) (Kaplan Meier; log rank test; $p=0,011$)

TABELUL I

Factorii prognostici ce influențează supraviețuirea la pacienții cu neoplasm pancreatic
Cox regression model; forward conditional method

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1	ASA	1,639	0,623	6,916	1	0,009	5,150
Step 2	ASA	1,728	0,648	7,109	1	0,008	5,632
	Stadiu			6,590	3	0,086	
	Stad. (1)	3,005	1,275	5,551	1	0,018*	20,185
	Stad. (2)	-0,056	0,528	0,011	1	0,916	0,946
	Stad. (3)	-0,451	0,574	0,615	1	0,433	0,637
Step 3	ASA	1,639	0,623	6,916	1	0,009	5,150

* influențat de mortalitatea postoperatorie

praviețuire nu a arătat o diferență în funcție de stadiul afecțiunii (fig. 4) (log rank test; $p=0,125$). Se observă totuși, că pacienții din stadiul IA au avut o mortalitate perioperatorie importantă, iar supraviețuirea cea mai îndelungată au avut-o pacienții cu stadiul IB (26,63 luni (0 – 55,12; 95%CI)). De asemenea, cazurile cu limfonoduli pozitivi au avut o supraviețuire medie de 18,17 luni (9,29 – 27,04; 95%CI), față de cei cu ganglioni limfatici fără invazie malignă – 23,64 luni (5,54 – 41,75; 95%CI) (log rank test; $p=0,821$).

Factorii prognostici pentru supraviețuire au fost evaluați prin regresia Cox (Cox regression model - metoda forward conditional și backward conditional). S-au constatat factori prognostici cu importanță statistică riscul operator estimat pe scala ASA și stadiul afecțiunii (tab. I).

DISCUȚII

Valoarea rezecției în cancerul cefalo-pancreatic a fost un subiect controversat în literatură, datorită rezultatelor postoperatorii slabe; astfel, în anii 50' mortalitatea postoperatorie era de cca 35% (8). În deceniile 6 și 7, mortalitatea postoperatorie scade foarte puțin, iar supraviețuirea de sub 5% la 5 ani îl face pe Crile G.Jr. (9) să afirme că, în cancerul pancreatic, intervențiile paliative au o supraviețuire mai bună

decât rezecția: "It took me approximately 15 years to become discouraged with radical operations for carcinoma of the head of the pancreas...". Subiectul a rămas controversat până la apariția și dezvoltarea centrelor specializate de chirurgie pancreatică care au permis reducerea mortalității postoperatorii sub 5% (10,11); sunt menționate în literatură serii de pacienți cu mortalitate postoperatorie zero (12,13,14). Actualmente, DPC este indicată oricând se poate obține rezecție R0 și se discută valoarea rezecțiilor paliative (R1, R2) care, deși nu aduc nici un beneficiu privitor la supraviețuire, au o calitate a vieții mai bună (15,16,17).

Extinderea rezecției a fost de asemenea controversată; astfel, rezecțiile pancreatice extinse au fost propuse inițial de Fortner JG, la începutul anilor '70, cu scopul de a crește rezecabilitatea și curabilitatea cancerului pancreatic (18,19). Inițial tehnica a fost descrisă ca „pancreatectomie regională” și ridica întregul pancreas, țesutul celulo-limfatic adiacent și uneori rezecție de axe vasculare (18,19,20). Actualmente este utilizat termenul de rezecție pancreatică largă „en bloc”, practicându-se duodenopancreatectomie, rezecție gastrică distală (30-50% din stomac), ablația țesutului celulo-limfatic adiacent ligamentului hepaticoduodenal, micii și marii curburi (pe

traiectul arterei gastrice drepte și gastroepiploice drepte), limfadenectomie retroperitoneală, care ridică limfonodulii de la nivelul hilului rinichiului drept, până la marginea stângă a aortei și de la vena portă, până la originea arterei mezenterice inferioare (21,22,23,24). Deci, în DPC cu limfadenectomie standard se ridică limfonodulii din stațiile: pancreaticoduodenale anterioare și posterioare, grupul piloric și coledocian, cefalopancreatic superior și inferior și ganglionii de la nivelul corpului pancreasului. Limfadenectomia extinsă include limfonodulii din stația N2: hilul hepatic, cei situați în lungul aortei, de la hiatusul esofagian, până la originea arterei mezenterice inferioare, ganglionii hilului renal (bilateral) și limfadenectomia circumferențială la nivelul originii trunchiului celiac și mezenterice superioare (24). Limfadenectomia celiacă poate fi înlocuită cu sampling (21,24). Fundamentarea anatomică și patologică a limfadenectomiei extensive este reprezentată de: 1) incidența crescută a metastazelor limfatice în cancerul cefalopancreatic (75%) și 2) incidența crescută a invaziei perineurale (65%) (25), cum am constatat și pe lotul studiat. Prezența invaziei venei porte impune rezecția acesteia cu refacere prin sutură sau grefon (23,26,27). Rezecția porții este licită, dacă se poate obține R0 (15,26,28).

În literatură, autorii japonezi sunt cei care au cele mai multe studii de rezecții extensive duodenopancreatice publicate (23, 29,30); în centrele chirurgicale din Europa (24,31,32), S.U.A. (21,22,33,34) și China (35), studiile au fost mai puține și mai puțin riguroase.

Primul studiu prospectiv pe tema limfadenectomiei extensive a fost cel al lui Pedrazzoli S et al. (24) efectuat pe 81 pacienți: 40 la care s-a efectuat DPC standard și 41 cu DPC extensivă; autorii nu au constatat diferențe semnificative statistic între cele două loturi din punct de vedere al

duratei intervenției, cantității de sânge pierdută intraoperator, morbidității și mortalității postoperatorii. Centrul de chirurgie pancreatică de la Johns Hopkins Hospital a studiat rezultatele limfadenectomiei extinse în DPC, publicând trei lucrări succesive (21,22,36). Rezultatele parțiale inițiale (21) au arătat un timp operator semnificativ mai mare în lotul cu limfadenectomie extinsă și un număr mai mare de limfonoduli rezecați (15,9 în lotul standard vs 27 în cel cu limfadenectomie extinsă), dar nu au constatat diferențe între loturi din punct de vedere al morbidității postoperatorii (34% în lotul standard față de 40% în lotul cu limfadenectomie extensivă) și al mortalității postoperatorii (5,4% în lotul standard, vs 3,4%), iar supraviețuirea la 2 ani a fost similară în cele două grupuri: 47% în lotul standard vs 56% în lotul cu limfadenectomie extinsă. Totuși, ultimul studiu publicat (36), confirmă diferența de morbiditate postoperatorie dintre grupul standard vs extensiv (29% vs 43%) și tendința de supraviețuire mai mare la pacienții cu limfadenectomie extinsă; astfel, supraviețuirea la 5 ani a fost de 13% în lotul standard vs 29% în cel cu disecție extinsă. Autorii explică diferența de supraviețuire prin incidența mare a marginilor de rezecție pozitive din grupul standard (21%) față de lotul cu limfadenectomie extinsă (5%).

Trebuie menționată asocierea limfadenectomiei extensive cu un sindrom diareic sever asociat cu malnutriție și deshidratare, datorat probabil ablației plexului nervos din jurul arterei mezenterice superioare (15,29, 30,36,37,38). De aceea, unii autori recomandă doar ablația țesutului de pe versantul drept al arterei mezenterice superioare (15,38).

În literatură există descrise diferite alte tehnici de reconstrucție după DPC, toate raportate la morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. Diversitatea montajelor este explicată de cercetările continue pentru scă-

derea ratei morbidității postoperatorii și mai ales a DGE. De actualitate sunt montajele cu anse jejunale în „Y”, tip Roux. Astfel, Lygidakis NJ et al. (39) descrie o tehnică personală, în care pe o ansă exclusă ascensionată transmezocolic se realizează anastomoza pancreatico-jejunală termino-laterală (duct-to mucosa în 4 planuri), urmată la 8-10 cm de anastomoza hepatico-jejunală. Pe cealaltă ansă se practică anastomoza gastro-jejunală, iar implantarea primei anse, se realizează la 50-60 cm de anastomoza gastrică, termino-lateral. Autorii, pe un lot de 225 pacienți, raportează o rată a complicațiilor postoperatorii de 11,56%, iar a fistulelor pancreatice de 5,33% și fără DGE.

Anastomoza pancreatico-digestivă reprezintă „călcaiul lui Achile” al DPC (40). Rata fistulelor pancreatice postoperatorii rămâne în continuare la valori importante: Cameron JL pe 1000 DPC personale raportează o incidență a fistulei pancreatice de 12% (10), Pikarsky AJ et al. (41) notează 14,3%, Bud V et al. (42) - 22%, Yeo CJ et al. (22) raportează o incidență a fistulei pancreatice de 6% la pacienții cu DPC standard și de 13% la cei cu limfadenectomie extensivă, Bottger TC et al. (43) raportează o incidență de 13,5%, pe un lot de 221 pacienți, Ionescu M et al. (44) notează 24,6%, Tran KT (45) notează o incidență de 13-14%. Există însă și studii cu incidențe reduse a fistulei pancreatice: Martignoni ME et al. (46), pe o statistică de 257 pacienți notează o incidență a fistulei pancreatice de 2,3%, Langrehr JM et al. (40) de 4,4%, iar Khan WA et al. (47) pe un lot de 41 cazuri nu raportează nicio fistulă pancreatică.

Întârzierea de evacuare gastrică a fost descrisă inițial de Warshaw AL și Torchiana DL (48) care publică un lot de 8 pacienți din care numai unul suporta dieta normală după ziua a 10-a postoperator. În literatură există multiple definiții ale DGE care pro-

tabil determină o neomogenitate a raportărilor (49). Cameron CJ (10) pe cele 1000 DPC raportează o incidență de 18%. Yeo CJ et al. (21,22) notează o rată a DGE de 4% în lotul standard și de 16% în lotul cu limfadenectomie radicală. Aceste diferențe pot fi explicate de ablația filetelor nervoase, din timpul operației radicale. În privința studiilor comparative dintre DPCw și DPCpp, cea mai mare incidență a complicației o întâlnim la Lin PW (50) - 42%. De altfel este și singurul studiu care arată o diferență semnificativă a DGE între DPCw și DPCpp.

Datele din literatura ultimilor ani referitoare la supraviețuire au arătat o îmbunătățire constantă a acesteia. Toate centrele chirurgicale raportează actualmente supraviețuiri la 5 ani de peste 15%, tinzând spre 30-40%. Cameron JL (10) raportează o supraviețuire la 5 ani de 18% pentru cancerul cefalopancreatic (32% pentru subgrupul N0 și 14% pentru subgrupul N1), 22% pentru colangiocarcinoame (supraviețuire medie de 24 luni) și 39% (supraviețuire medie de 44 luni) pentru tumorile ampulare. Yeo CJ et al. (51), analizând 201 neoplazii pancreatice, raportează o supraviețuire la 5 ani de 24% în lotul DPCpp versus 9% în lotul Whipple clasic, diferența fiind semnificativă statistic. Di Carlo V et al. (52) pe un lot de 113 cancere pancreatice raportează o supraviețuire medie de 17 luni în lotul DPCpp vs 25 luni în grupul DPCw. Mosca F et al. (53), pe 123 pacienți (42 DPCw și 81 DPCpp), notează o supraviețuire medie de 15,5 ani în lotul standard și 15 ani în lotul DPCpp, supraviețuirea la 5 ani fiind identică - 9,6%. Lin PW et al. (50), pe un lot de 36 cancere cefalopancreatice, raportează o supraviețuire medie de 12 luni în lotul DPCw și de 33 luni în lotul DPCpp; rata supraviețuirii la 5 ani a fost de 7,5% la pacienții din lotul DPCw și nulă în lotul DPCpp.

Probabil, tratamentele adjuvante moder-

ne (gemcitabina) au influențat supraviețuirea. Există și neoplazii cu malignitate redusă care pot de asemenea, explica supraviețuirile îndelungate (54). O altă posibilă explicație a acestor supraviețuiri este interpretarea greșită a rezultatelor histologice. Astfel, Carpelan-Holmstrom M et al. (55) reevaluează histologic lamele a 81 pacienți cu neoplasm pancreatic care au supraviețuit peste 5 ani. Examenul histologic actual a exclus adenocarcinomul ductal la 70% dintre pacienți! Nitecki SS et al. (56) raportează date similare – probele histologice provenind de la 31 pacienți, în viață la 3 ani de la intervenție au fost reexamine de către doi anatomopatologi. Reevaluarea supraviețuirii în funcție de aceste rezultate a arătat că numai 7% din pacienții cu adenocarcinom ductal sunt în viață la 3 ani, cele mai bune rezultate fiind consemnate la cazurile fără invazie limfatică, duodenală sau perinervoasă (23% supraviețuire la 3 ani). Concluzia celor două studii este că în

evaluarea supraviețuirilor îndelungate în cancerul pancreatic, reexaminarea histologică a pieselor de rezecție pentru reevaluarea tipului histologic și restadializare este obligatorie.

CONCLUZII

Duodenopancreatectomia cefalică este indicată atât ca operație radicală (R0) cât și ca paleație (R1) în cancerul cefalopancreatic; sunt considerate inoperabile cazurile cu invazia arterei mezenterice superioare și cele cu metastaze hepatice sau peritoneale.

DPCpp poate fi efectuată cu succes și are rezultate similare tehnicii Whipple standard în malignități, dacă se respectă principiul marginilor de rezecție negative.

Suntem de acord cu afirmația lui Bottger TC (57) care consideră că o atitudine negativă asupra tumorilor cefalopancreatice nu este justificată: „pancreaticoduodenectomy should be performed for any pancreatic tumor even without histologic confirmation ...”.

BIBLIOGRAFIE

- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007, 27.
- *** American Cancer Society, *Cancer Statistics 2006* (available online at http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2006_Presentation.asp)
- del Castillo CF, Jimenez RE. Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasms and other nonendocrine pancreatic tumors. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed. Saunders Elsevier Science, 2002, 970-987.
- Pospai D. Tumorile pancreasului exocrin In: Buligescu L editor. *Tratat de hepato-gastroenterologie*. vol. 2. București: Ed. Medicală Amaltea; 1999, 959-971.
- E. Târcoveanu, D. Niculescu, Șt. Georgescu et al. Experiența Clinicii I Chirurgie Iași în tratamentul tumorilor pancreatice. *Rev Med Chir* 2005; 109 (supl. 2): 279-280.
- Brennan MF, Kinsella T, Friendman M. Pancreatic cancer. In: Hellman S, Rosenberg S editors. *Principles and Practice of Oncology*. J.B. Lippincott Company, 2003, 800-836.
- Lepădat G, Croitoru A, Ioniță D, Angelescu M, Simion S, Simion I. Cancerul de cap de pancreas – rezecție vs paleație. *Chirurgia* 2006; 101 (1): 35-39.
- Chabot JA. The Whipple Procedure – 1935 to 1993. *P&S Medical Review*. 1993; 1(1); Available from http://cpmcnet.columbia.edu/news/review/archives/medrev_v1n1_0006.html.
- Crile G Jr. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130 (6): 1049-1053.
- Cameron JL, Riall TS, Coleman JA, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244(1): 10-15.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990's: pathology, complications and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226 (3): 248-257.
- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ. One hundred and forty five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217: 430-438.
- Araha GV, Hodul PJ, Creech S, Jacobs W. Zero mortality after 152 consecutive pancreaticoduodenectomies with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg* 2003; 197 (2): 223-231.
- Suzuki Y, Fujino Y, Ajiki T et al. No mortality among 100 consecutive pancreaticoduodenectomies in a middle-volume center. *World J Surg* 2005; 29 (11): 1409-1414.
- Popescu I, Ciurea S, Sabău D. Duodenopancreatectomia cefalică. *Enciclopedia de Chirurgie* 2005; 1 (1): 1-10.
- Klinkenbijn JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J. The advantages of pylorus preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and peripyloric region. *Ann Surg*. 1992; 216(2): 142-145.
- Ouchi K, Sugawara T, Ono H et al. Palliative operation for cancer of the head of the pancreas: significance of pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for survival and quality of life. *World J Surg* 1998; 22(4): 413-417.
- Fortner JC. Regional resection of cancer of the pancreas; a new surgical approach. *Surg* 1973; 73: 307-320.
- Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977; 186 (1): 42-50.
- Lazăr C, Dolinescu C. *Posibilități actuale de diagnostic și tratament în tumorile pancreasului*. Iași: Lito U.M.F. Iași, 1985.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma. Comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999; 229 (5): 613-624.
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, Part 2. Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg* 2002; 236 (3): 355-368.
- Ishikawa O. Surgical technique, curability and postoperative quality of life in an extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterol* 1996; 43 (8): 320-325.
- Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998; 228 (4): 508-517.
- Fernandez Cruz L, Johnson C, Dervenis C. Locoregional dissemination and extended lymphadenectomy in pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999; 16: 313-319.
- Carrere N, Sauvanet A, Goere D et al. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg* 2006; 30: 1526-1535.
- Tezel E, Kaneko T, Takeda S, Inoue S, Nagasaka T, Nakao A. Intraportal endovascular ultrasound for portal vein resection in pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterol* 2005; 52: 237-242.
- Tait IS. Whipple's resection proximal pancreaticoduodenectomy. *J R Coll Surg* 2002; 47: 528-540.
- Satake K, Nishiwaki H, Yokomatsu H et al. Surgical curability and prognosis for standard versus extended resection for T1 carcinoma of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 175(3): 259-265.
- Henne-Bruns D, Vogel I, Luttges J, Kloppel G, Kremer B. Ductal adenocarcinoma of the pancreas head: survival after regional versus extended lymphadenectomy. *Hepatogastroenterol* 1998; 45 (21): 855-866.

31. Meriggi F, Forni E. Extended lymphadenectomy for carcinoma of pancreatic head. Personal experience. *G Chir* 2002; 23(10): 383-390.
32. Iacono C, Facci E, Bortolasi L et al. Intermediate results of extended pancreaticoduodenectomy. Verona experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6 (1): 74-78.
33. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL et al. Standard vs. radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg* 2003; 7 (1): 1-9.
34. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG et al. Pancreas Cancer Working Group. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surg* 2005; 138 (4): 618-628.
35. Yang YM, Wan YL, Tian XD, Zhuang Y, Huang YT. Outcome of pancreaticoduodenectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chin Med J* 2005; 118 (22): 1863-1869.
36. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma—part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9 (9): 1191-1204.
37. Lygidakis NJ, Jain S, Sacchi M, Vrachnos P. Adenocarcinoma of the pancreas – past, present and future. *Hepatogastroenterol* 2005; 52: 1281-1292.
38. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215 (3): 231-236.
39. Lygidakis NJ, Jain S, Sacchi M, Vrachnos P. Reappraisal of a method of reconstruction after pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterol* 2005; 52 (64): 1077-1082.
40. Langrehr JM, Bahra M, Jacob D, Glanemann M, Neuhaus P. Prospective randomized comparison between a new Mattress technique and Cattell (duct to mucosa) pancreaticojejunostomy for pancreatic resection. *World J Surg* 2005; 29: 1111-1119.
41. Pikarsky AJ, Muggia Sullam M, Eid A et al. Pancreaticogastrostomy after pancreatoduodenectomy. A retrospective study of 28 patients. *Arch Surg* 1997; 132 (3): 296-299.
42. Bud V, Copotiu C, Coros F, Budisca O, Șerba N. Pancreatic fistula after cephalic duodeno-pancreatectomy. Its incidence, significance and therapeutic characteristics. *Chirurgia* 1998; 93 (1): 23-26.
43. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999; 23 (2): 164-172.
44. Ionescu M, Stroescu C, Ciurea S et al. Valoarea rezecției în cancerul pancreatic: analiza unei experiențe de 180 cazuri în 10 ani. *Chirurgia* 2004; 99 (4): 211-220.
45. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CHJ et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004; 240 (5): 738-745.
46. Martignoni M, Wagner M, Krahenbuhl L, Redaelli A, Friess H, Buchler MW. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2000; 181 (1): 52-59.
47. Khan AW, Agarwal AK, Davidson BR. Isolated Roux loop duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy avoids pancreatic leaks in pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg* 2002; 19: 199-204.
48. Warshaw AL, Torchiana DL. Delayed gastric emptying after pylorus preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 1-4.
49. Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Lytras D, Derveniz C. Delayed gastric emptying is associated with pylorus-preserving but not classical Whipple pancreaticoduodenectomy: a review of the literature and critical reappraisal of the implicated pathomechanism. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (37): 5951-5958.
50. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterol* 2005; 52: 1601-1604.
51. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221 (6): 721-731.
52. Di Carlo V, Zerbi A, Balzano G, Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional Whipple operation. *World J Surg* 1999; 23 (9): 920-925.
53. Mosca F, Giulianotti PC, Balestracci T et al. Long term survival in pancreatic cancer: pylorus preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surg* 1997; 122 (3): 553-566.
54. Angelescu N, Jitea N, Cristian D, Mircea N. Cancer cefalopancreatic cu o evoluție unică. *Chirurgia* 1996; 45 (3): 129-132.
55. Carpelan Holmstrom M, Nordling S, Pukkala E et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut* 2005; 54: 385-387.
56. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. It is really improving? *Ann Surg* 1995; 221 (1): 59-66.
57. Bottger TC, Juninger T. Treatment of tumors of the pancreatic head with suspected but unproved malignancy: is a nihilistic approach justified? *World J Surg* 1999; 23 (2): 158-163.

NOUTĂȚI

TRATAMENTUL STOMATOLOGIC ȘI MEDICAȚIA ASOCIATĂ LA PACIENTA GRAVIDĂ

Autorul articolului trece în revistă datele din literatură privitoare la modificările fiziologice specifice sarcinii și impactul acestora asupra managementului afecțiunilor dentare și parodontale. Sunt comentate limitele și siguranța utilizării unor substanțe medicamentoase frecvent asociate tratamentului stomatologic. Administrarea anestezicelor chiar și în asociere cu vasoconstrictori, la pacienta gravidă, este considerată lipsită de riscuri, atunci când puncția se realizează cu aspirație, evitând injectarea accidentală intravasculară. Mai mult decât atât, utilizarea anesteziei este uneori preferabilă deoarece permite efectuarea unor manopere terapeutice care vor elimina durerea și infecția, făcând inutilă administrarea prelungită a antialgicelor și antibioticelor, cu potențial teratogen mult mai crescut decât al substanțelor anestezice uzuale. Dintre anestezice, cele mai sigure sunt considerate lidocaina, prilocaina și etidocaina, dar dozele administrate trebuie să fie cu mult inferioare celor maxime, recomandate în mod normal. De exemplu, în cazul anestezicelor asociate cu substanță vasoconstrictoare, doza maximă pentru lidocaină este de 500 mg, pentru prilocaină de 600 mg și pentru etidocaină de 400 mg. În cazul antibioticelor, se recomandă utilizarea penicilinei V și amoxicilinei, în timp ce dintre analgezice, acetaminofenul este considerat de elecție. Fluorizare sistemică a gravidelor în scopul inducerii cariorezistenței la copii, nu este susținută de suficiente dovezi științifice și de aceea nu este recomandată. Radiografia dentară poate fi efectuată atunci când este necesară pentru precizarea diagnosticului. Protejarea cu șorț de plumb și utilizarea filmelor intraorale de tip D, este obligatorie. 18 radiografii efectuate astfel produc o iradiere totală de doar 0,000001 Gy, în condițiile în care doza considerată teratogenă este de 0,05-0,1 Gy. Perioada optimă de efectuare a tratamentelor este al doilea semestru de sarcină, în rest fiind recomandat doar tratamentul de urgență, iar procedurile laborioase reconstructive ar trebui amânate după perioada sarcinii. Autorul articolului subliniază că deși tratamentul stomatologic nu trebuie refuzat sau amânat la pacienta gravidă, abordarea terapeutică trebuie fundamentată pe cunoașterea riscurilor și colaborarea atentă cu medicul care monitorizează pacienta (Cengiz SB. The pregnant patient: considerations for dental management and drug use. *Quintessence Int* 2007; 38: 133-142).

Gianina Iovan

TRAUMATISMELE DIAFRAGMULUI: CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE, FACTORI PROGNOSTICI, REZULTATE

S. Luncă, N.S. Romedea, C. Moroșanu

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Spitalul Clinic de Urgențe Iași

Clinica de Chirurgie Urgențe

TRAUMATIC RUPTURE OF THE DIAPHRAGM: DIAGNOSIS CONSIDERATIONS, PROGNOSTIC FACTORS, OUTCOMES (Abstract): Diaphragmatic rupture remains a diagnostic challenge because of the lack of an accurate test demonstrating the injury. **Aim:** To analyze our experience with the management of these injuries, diagnosis problems, and to identify predictors of outcomes. **Material and method:** Sixty-one patients were treated for diaphragmatic rupture in our hospital, between January 1992 and August 2003. **Results:** Blunt trauma accounted for 15 injuries (24.6%) and penetrating trauma for the rest of 46 injuries (75.4%). The preoperative diagnostic was established for 17 patients (27.8%), 7 blunt and 10 penetrating. Twenty-nine patients (47.5%) presented with hemorrhagic shock upon admission and 48 patients (78.6%) had associated injury with an average Injury Severity Score of 24 (range 6-75). All cases but 4 were operated on the first 12 hours upon admission. Two right penetrating lesions were treated conservatively and two cases presented after 11 and 23 years respectively from the trauma episode. Intraoperatively, 15 right lesions (24.6%), 45 left (73.7%) and one bilateral (1.6%) were identified. There were 9 deaths (14.7%) and 14 patients (22.9%) developed complications. **Conclusions:** Hemorrhagic shock upon admission, Injury Severity Score, mechanism of the injury and age strongly influenced the outcome ($p < 0.05$). In emergency trauma settings the diagnostic for diaphragmatic lesions is mainly established by laparotomy. A high index of suspicion and a thorough examination of both diaphragms during laparotomy is mandatory in order to avoid missing traumatic diaphragmatic injuries. **Key words:** DIAPHRAGMATIC INJURY, DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC FACTORS, OUTCOMES

Traumatismele diafragmului reprezintă aproximativ 1-6% din totalul leziunilor abdominale, fiind prezente în 1-7% din pacienții victime ale unor contuzii severe și la 10-15% din victimele plăgilor toracelui inferior (1). Diagnosticul acestora continuă să pună probleme, neexistând la această dată explorări suficient de sensibile, rata diagnosticului preoperator variind în limite foarte largi de la 26% la 88% (2). Întârzierile în diagnostic pot duce la o creștere a

morbidității (hernii diafragmatice, încarcerare, strangulare, etc.) și a mortalității de la 3-7% la 25-30% (3). Leziunile traumatiche diafragmatice (LTD) nu sunt grave prin ele însele, prognosticul fiind determinat în principal de leziunile asociate.

Scopul acestui studiu este de a analiza experiența noastră cu tratamentul acestor leziuni, de a sublinia problemele de diagnostic și de a identifica factorii prognostici ce influențează rezultatele.

MATERIAL ȘI METODĂ

Un număr de 61 de pacienți cu LTD au fost tratați în perioada ianuarie 1992-august 2003 în Spitalul Clinic de Urgențe Iași. Au fost analizate retrospectiv datele demografice ale pacienților, mecanismul de producere, localizarea leziunilor, statusul hemodinamic la internare, timpul scurs până la diagnostic și tratament, metodele de diagnostic, leziunile asociate, scorul de severitate traumatică (SST) precum și morbiditatea și mortalitatea. Șocul hipovolemic a fost definit ca tensiunea arterială sistolică la internare mai mică de 90 mmHg. Leziunile diafragmatice au fost clasificate conform scalei Asociației Americane pentru Chirurgia Traumatismelor (AACT) din 1994.

Analiza statistică. Datele au fost exprimate prin valori medii cu deviațiile standard în plus sau în minus ale mediilor. Analiza variabilelor s-a făcut utilizând Student *t*-test și Fisher exact test. A fost considerată statistic semnificativă o valoare $p < 0,05$.

REZULTATE

Pe perioada menționată 61 de pacienți au fost diagnosticați cu LTD. Dintre aceștia 49 au fost bărbați (80,3%) și 12 femei (19,6%), vârsta medie a acestora fiind de 38,7 ani (19-71 ani). Mecanismul de producere al LTD a fost contuziv în 15 cazuri (24,6%) și penetrant în 46 de cazuri (75,4%). Pentru contuzii, LTD au fost produse în principal prin accidente rutiere, 13 cazuri (21,3%), iar pentru plăgi, agresiunile prin armă albă dețin supremația cu 41 de cazuri (67,2%). Au existat 4 leziuni prin armă de foc (6,5%), 2 prin cădere de la înălțime (3,2%) și o leziune penetrantă prin accident de muncă (1,6%). Toate LTD au fost leziuni acute, mai puțin 2 contuzii cu prezentare cronică, la 11 și respectiv 23 de ani de la episodul traumatic.

Starea de șoc hemoragic a fost notată la

internare pentru 29 de pacienți (47,5%). Leziunile asociate toraco-abdominale au fost prezente la 44 de pacienți (72,1%) toți pacienții cu leziuni contuzive prezentând leziuni asociate (tab. I), 11 pacienți (18,03%) prezentând și leziuni asociate extraabdominale - traumatism cranio-cerebral (6 pacienți), fracturi (5 pacienți), plăgi membre (2 pacienți).

SST mediu a fost de 24 (cu variații între 6 și 75), fiind net diferit pentru contuzii, SST mediu 36, față de plăgi cu un SST mediu 20 ($p < 0,0001$).

Diagnosticul preoperator a fost stabilit pentru 17 pacienți (27,8%). Au fost diagnosticate 7 contuzii - 5 leziuni acute: 3 cazuri prin evidențierea la examenul radiologic (RX) simplu toraco-abdominal a unei hernii diafragmatice (fig. 1), 1 caz prin examen echografic și 1 caz prin computer tomografie (fig. 2) și 2 leziuni cronice: prin evidențierea unei hernii diafragmatice la examenul RX.

Un număr de 10 plăgi au fost diagnosticate de asemenea preoperator - pentru 2 cazuri eviscerația de mare epiploon prin plaga toracică a fost diagnostică, pentru 5

TABELUL I
Distribuția leziunilor asociate toraco-abdominale

Viscer lezat	Contuzii	Plăgi
TORACE	4	14
• pulmon	2	8
• pericard	1	4
• cord	1	1
• vase	-	1
ABDOMEN	21	34
• ficat	6	5
• splina	5	6
• stomac	2	4
• intestin subțire	2	2
• colon	1	2
• pancreas	1	2
• rinichi	2	3
• mare epiploon	-	6
• mezocolon/mezenter	2	1
• vase	-	3



Fig. 1. Radiografie simplă toracoabdominală. Hernie diafragmatică posttraumatică; colon ascensionat intratoracic cu dublu nivel hidroaeric (săgeți)

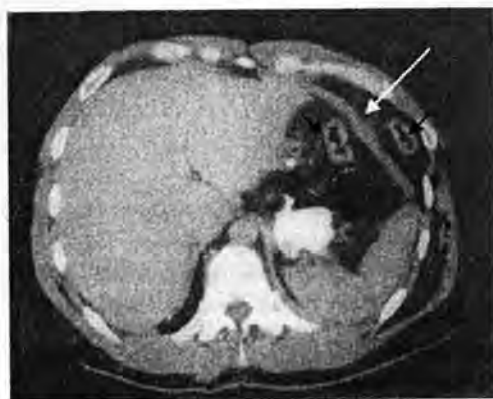


Fig. 2. Computer tomografie demonstrând prezența unei rupturi traumatiche a hemidiafragmului stâng. Se remarcă prezența de anse intestinale subțiri (săgeți negre) de ambele părți ale diafragmului (săgeata albă), abdominal și toracic

pacienți explorarea digitală și pentru 2 pacienți vizualizarea directă a leziunii diafragmatice au stabilit diagnosticul, pentru un caz evidențiindu-se la examenul RX o hernie diafragmatică. Pentru toți ceilalți pacienți diagnosticul a fost stabilit intraoperator, 44 de pacienți (72,1%).

S-au practicat 40 de laparotomii, 6 toracotomii, 2 toracofrenolaparotomii și 11 toracotomii combinate cu laparotomii. Leziunile identificate intraoperator au fost 15

leziuni ale hemidiafragmului drept (24,6%), 45 la nivelul hemidiafragmului stâng (73,7%) și o leziune bilaterală (1,6%). Clasificarea LTD conform scalei AACT (1994) este redată în tabelul II.

Pentru toate cazurile s-a realizat sutura cu fire neresorbabile sau cu resorbție lentă, surjet sau fire separate. Reinsertia frenocostală a fost necesară pentru 2 cazuri. Două leziuni penetrante la nivelul hemidiafragmului drept au fost tratate conservator, fără sutură, cu evoluție simplă. Intraoperator s-a constatat un hepatotorax parțial, 3 hernii ale intestinului subțire, 6 ale marelui epiploon (2 și prin plaga toracică), 2 hernii gastrice și o hernie a colonului.

Intervențiile chirurgicale au fost realizate în urgență imediată (<1 oră) pentru 6 contuzii și 9 plăgi (24,6%) datorită stării de șoc hemoragic sever. Pentru alți 36 de pacienți (59%), 4 contuzii și 32 de plăgi, s-a intervenit în primele 6 ore, iar pentru 3 contuzii și 3 plăgi (9,8%) între 6 și 12 ore.

S-au înregistrat 9 decese (14,7%): 5 intraoperator, 3 contuzii și 2 plăgi, (cauza fiind șocul hemoragic sever refractar), alte 4 decese fiind înregistrate postoperator, 2 contuzii și 2 plăgi, (insuficiență multiplă

TABELUL II
Clasificarea LTD (conform AACT 1994)

Gradul leziunii	Descrierea leziunii	Număr pacienți (%)
Gradul I	Contuzie	0
Gradul II	< 2 cm	11 (18,03%)
Gradul III	2-10 cm	41 (67,21%)
Gradul IV	> 10 cm sau pierdere de substanță < 25 cm ²	6 (9,83%)
Gradul V	Pierdere de substanță > 25 cm ²	3 (4,91%)

organică-2 cazuri, sindrom de detresă respiratorie-2 cazuri). Patrusprezece pacienți au dezvoltat complicații postoperatorii - empiem toracic 2 pacienți, pneumonie 3 pacienți, bronhopneumonie 1 pacient, complicații septice intraabdominale 3 pacienți, fistulă digestivă 1 pacient, complicații septice parietale 2 pacienți și infecție urinară 2 pacienți.

Dintre variabilele testate ca factori predictivi ai rezultatelor, statusul hemodinamic la internare, SST, mecanismul și vârsta s-au dovedit a influența semnificativ mortalitatea și morbiditatea (tab. III).

Astfel, toți pacienții care au decedat (100%) se aflau în stare de șoc hipovolemic la internare, față de doar 38,4% dintre supraviețuitori ($p=0,001$). SST mediu al celor care au decedat a fost semnificativ mai mare ($SST=41$) față de grupul supraviețuitorilor ($SST=21$) ($p<0,0001$). Doar 8,7% din plăgi au decedat față de 33,3% din contuzii ($p=0,033$). Vârsta medie a celor decedați a fost de 51,6 ani față de 34,1 pentru supraviețuitori ($p<0,0001$). Diferențe semnificative pentru factorii predictivi anterior menționați și pentru morbiditatea postoperatorie pot fi observate în tabelul III.

TABELUL III
Factori prognostici ai rezultatelor în LTD

Factori prognostici (număr pacienți)	Supraviețuitori (52)	Decese (9)	Valoare p	Fără complicații (38)	Complicații (14)	Valoare p
Șoc hemoragic	20 (38,4%)	9 (100%)	$p=0,001$	6 (15,8%)	14 (100%)	$p<0,0001$
SST	21	41	$p<0,0001$	22	35	$p=0,002$
Vârsta	34,1	51,6	$p<0,0001$	31,1	44,5	$p=0,005$

Localizarea leziunilor la nivelul diafragmului, calea de abord, întârzierea diagnosticului nu par să influențeze rezultatele.

DISCUȚII

LTD sunt rezultatul contuziilor sau plăgilor toraco-abdominale și sunt privite ca un marker de severitate al traumatismului. Datele din literatură arată o diferență pentru statisticile nord-americane, unde mai frecvente sunt plăgile (70-90%), și cele din Europa de Vest, unde contuziile sunt majoritare (80%) (2). Pe cazuistica noastră 75,4% au fost plăgi, aceasta datorită profilului spitalului care primește toate plăgile, contuziile fiind tratate și în alte spitale.

Diagnosticul LTD continuă să constituie o problemă. Cel mai utilizat examen continuă să fie examenul radiologic simplu toraco-abdominal, rata de diagnostic cert sau sugestiv variind între 28-80% (4). Hernia acută a viscerelor abdominale, unul din elementele certe de diagnostic, se produce în 58% din rupturile hemidiafragmului stâng și doar în 19% din rupturile hemidiafragmului drept (5). Pentru noi, examenul RX s-a practicat la 46 de pacienți și a fost diagnostic pentru 6 pacienți, 5 contuzii și o

plăgi (13%), și sugestiv pentru diagnostic în alte 14 cazuri (30,4%). Rata scăzută poate fi explicată prin numărul mare de plăgi diafragmatice, acestea fiind în majoritate leziuni de gradul II, herniile diafragmatice sau alte modificări radiologice fiind o raritate în cazul acestora.

Rata diagnosticului preoperator poate fi crescută prin asocierea altor explorări. Examenul echografic are o valoare limitată în diagnosticul direct al LTD, mai ales în cazul plăgilor, pentru noi fiind diagnostic doar într-un singur caz de contuzie (1,6%). Valoarea sa rezidă în diagnosticarea leziunilor asociate intraabdomino-toracice. Prezența de leziuni abdominale la examenul echografic în prezența unei plăgi cu penetranță toracică poate fi sugestivă pentru o LTD.

Computer tomografia (CT) este acreditată cu o sensibilitate de 54-73% și o specificitate de 86-90%, rezultate mai bune având CT-ul helical cu secțiuni reconstruite în plan axial, sagital și coronal (6). Pentru cele două cazuri în care a fost utilizată, CT a fost diagnostică. Din păcate examenul CT nu este disponibil permanent, pe de altă parte are o valoare limitată în diagnosticul LTD prin mecanism penetrant, iar pe de altă parte necesită stabilitate hemodinamică. Rezonanța magnetică nucleară pare să ofere rezultate mai bune decât CT, prin evidențierea întreruperii semnalului diafragmatic, dar acesta este rar disponibil în urgență și mulți pacienți traumatizați nu sunt eligibili pentru acest examen (7).

Toroscopia a fost propusă începând din 1993 pentru diagnosticul LTD fiind acreditată cu o sensibilitate, specificitate și valoare predictivă de 100%, dar aceasta necesită anestezie generală și un pacient stabil hemodinamic (8). Realizarea toroscopiei sub anestezie locală ridică probleme în ceea ce privește vizualizarea corectă a diafragmului. Având în vedere rata crescută a leziunilor asociate intraabdominale, lapa-

roscopia pare să aibă o indicație bine stabilită în diagnosticul LTD, fiind însoțită de o sensibilitate de 83% și de o specificitate de 100% pentru plăgile toraco-abdominale (3,4). Abordul laparoscopic permite și reperaarea cu succes pe această cale a leziunilor diafragmatice (3,4,9,10). Rata diagnostică a LTD oculte descoperite prin laparoscopie variază între 19% și 48% (9,10). Totuși acesta necesită anestezie generală, iar insuflația uneori nu poate fi menținută sau poate crea complicații pulmonare, pneumotoraxul în tensiune fiind de temut.

Lavajul peritoneal diagnostic (LPD) este asociat cu o sensibilitate de 66-75%, dar aceasta este legată probabil de leziunile asociate și nu de acuratețea diagnosticului (1,11,12). LTD nu produc în general o hemoragie importantă prin ele însele, de aceea LPD este incapabil să detecteze LTD ca leziuni izolate. Stabilirea unui prag pentru care LPD-ul să fie considerat pozitiv este dificilă. Un LPD cu mai puțin de 1000 eritrocite/mmc nu exclude o LTD. A reduce pragul la care LPD să fie considerat pozitiv ar însemna o creștere a ratei laparotomiilor negative și implicit a complicațiilor asociate inerent cu acestea. LPD-ul a fost realizat la 22 de pacienți cu plăgi penetrante toracice și s-a dovedit pozitiv în 100% din cazuri fiind sugestiv pentru o LTD, pragul ales de noi pentru a considera testul pozitiv fiind de 10.000 eritrocite/mmc. Diagnosticul a fost confirmat pentru toți pacienții prin laparotomie.

După Morales (13), explorarea digitală pentru plăgile toraco-abdominale constituie o metodă simplă și rapidă, cu o sensibilitate de 96% și o specificitate de 83,3%. Pe cazuistica noastră 7 cazuri au fost diagnosticate cu LTD prin explorare digitală, dar credem că metoda trebuie aplicată cu mult discernământ, de un chirurg experimentat, iar un rezultat negativ nu exclude o LTD.

Laparotomia rămâne în opinia unor autori (14) explorarea standard ori de câte ori

există suspiciunea unei LTD, având în vedere incidența mare a leziunilor abdominale asociate (70-90%), prezența unor leziuni oculte diafragmatice, posibilitatea unei explorări complete precum și datorită ratei scăzute de diagnostic preoperator. Totuși această atitudine este pusă sub semnul întrebării datorită numărului mare de laparotomii negative (78%), unei morbidități crescute (40%) și mortalități crescute (0,8-2,4%) (15,16). Numeroși autori au propus explorarea locală a plăgilor abdominale pentru a identifica penetranța în cavitatea peritoneală (12). Această atitudine a fost însă descurajată datorită posibilelor complicații. Feliciano (17), a sugerat că atitudinea cea mai bună pentru plăgile penetrante ale toracelui ce nu necesită toracotomie sau laparotomie imediată este explorarea digitală a diafragmului în momentul inserției tubului de toracostomie. Pe seria noastră în 53 de cazuri (86,8%) LTD au fost reparate prin laparotomie, nefiind omisă nici o leziune. Totuși pentru 8 plăgi nu au existat leziuni intraabdominale, deci o rată a laparotomiilor negative de 15,1%.

Morbiditatea și mortalitatea precoce în LTD sunt atribuite prezenței leziunilor asociate. Rata mortalității pe seria noastră a fost de 14,7%, cu o rată comunicată în literatură între 4 și 40% (1-5,11,13,18). Le-

ziunile bilaterale erau considerate fatale, recent însă mortalitatea comunicată este de 16,6-33,3% (5). Pe seria noastră leziunea bilaterală a avut o evoluție simplă. Toate decesele au fost determinate de leziunile asociate, neexistând nici un deces determinat direct de LTD. Asocierea traumatismelor craniene, SST, prezența șocului hemoragic la internare, vârsta, sunt descrise în literatură ca factori predictivi ai rezultatelor (18). Pe seria noastră prezența șocului hemoragic la internare, SST, vârsta și mecanismul de producere au fost identificați ca factori ce au influențat semnificativ mortalitatea și morbiditatea.

CONCLUZII

Diagnosticul LTD continuă să constituie o problemă printre chirurghi, cu toate progresele tehnologice ale ultimilor ani. De aceea, explorarea chirurgicală fie pe cale toracică fie mai ales pe cale abdominală pare să reprezinte cea mai sigură metodă de diagnostic pentru LTD. Un indice crescut de suspiciune și o explorare minuțioasă intraoperatorie sunt obligatorii pentru îmbunătățirea diagnosticului și rezultatelor.

Factorii care au influențat semnificativ rezultatele pentru LTD sunt prezența șocului hemoragic la internare, SST, mecanismul de producere și vârsta.

BIBLIOGRAFIE

1. Reber PU, Schmied B, Seiler CA, Baer HU, Patel AG, Buchler MW. Missed diaphragmatic injuries and their long-term sequelae. *J Trauma* 1998; 44: 183-188.
2. Mihos P, Potaris K, Gakidis J et al. Traumatic rupture of the diaphragm: experience with 65 patients. *Injury* 2003; 34: 169-172.
3. Murray JA, Demetriades D, Asensio JA et al. Occult injuries to the diaphragm: prospective evaluation of laparoscopy in penetrating injuries to the left lower chest. *Am J Surg* 1998; 187: 626-630.
4. Athanassiadi K, Kalavrouziotis G, Athanassiou M et al. Blunt diaphragmatic rupture. *Eur. J Card-Thor Surg* 1999; 15: 469-474.
5. Anderson DW. Bilateral diaphragm rupture: a unique presentation. *J Trauma* 2002; 52: 560-561.
6. Murray JG, Caoili E, Gruden JF, Evans SJ, Halvorsen RA Jr, Mackersie RC. Acute rupture of the diaphragm due to a blunt trauma: diagnostic sensitivity and specificity of CT. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 1035-1039.

7. Shanmuganathan K, Mirvis SE, White CS, Pomerantz SM. MR imaging evaluation of hemidiaphragms in acute blunt trauma: experience with 16 patients. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 397-402.
8. Freeman RK, Al-Dossari G, Hutcheson KA et al. Indications for using video-assisted thoracoscopic surgery to diagnose diaphragmatic injuries after penetrating chest trauma. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 342-347.
9. Ivatury RR, Simon RJ, Weksler B, Bayard V, Stahl WM. Laparoscopy in the evaluation of the intrathoracic abdomen after penetrating injury. *J Trauma* 1992; 33: 101-108.
10. Zantut LF, Ivatury RR, Smith RS et al. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for penetrating trauma: a multicenter experience. *J Trauma* 1997; 42: 825-831.
11. Spann JC, Nwariaku FE, Wait M. Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of diaphragmatic injuries. *Am J Surg* 1995; 170: 628-630.
12. Thal ER. Evaluation of peritoneal lavage and local exploration in lower chest and abdominal stab wounds. *J Trauma* 1977; 17: 642-648.
13. Morales CH, Villegas MI, Angel W, Vasquez JJ. Value of digital exploration for diagnosing injuries to the left side of the diaphragm caused by stab wounds. *Arch Surg* 2001; 136: 1131-1135.
14. Madden MR, Paull DE, Finkelstein JL et al. Occult diaphragmatic injury from stab wounds to the lower chest and abdomen. *J Trauma* 1989; 29: 292-298.
15. Renz BM, Feliciano DV. Unnecessary laparotomies for trauma: a prospective study of morbidity. *J Trauma* 1995; 38: 350-356.
16. Lowe RJ, Boyd DR, Folk FA, Baker RJ. The negatives laparotomies for abdominal trauma. *J Trauma* 1972; 12: 853-861.
17. Feliciano DV, Cruse, PA, Mattox KL et al. Delayed diagnosis of injuries to the diaphragm after penetrating wounds. *J Trauma* 1988; 28: 1135-1144.
18. Voeller GR, Reisser JR, Fabian TC, Kudsk K, Mangiante EC. Blunt diaphragm injuries: a five year experience. *Am Surg* 1990; 56: 28-31.

NOUTĂȚI

SUPLIMENTELE DIN ULEI DE PEȘTE ȘI EXERCITIUL FIZIC. POSIBILE AVANTAJE PENTRU PERSOANELE SUPRAPONDERALE

În acest studiu au fost analizați doi factori și posibilele lor influențe benefice asupra persoanelor supraponderale și a inclus 75 de de voluntari cu un indice de masă corporală mai mare de 25 kg/m², cu hipertensiune arterială și cu un nivel crescut de colesterol seric. Lotul inițial a fost divizat aleatoriu în patru subgrupuri: un grup care a primit ulei de pește (6 g ulei de ton/zi), un alt grup care a primit aceeași cantitate de ulei dar a făcut și exerciții fizice, respectiv un grup care a primit ulei de floarea soarelui (6 g ulei /zi) și un grup care a primit aceeași cantitate de ulei plus a efectuat exerciții fizice. Cei care au primit ulei de ton comparativ cu cei care au primit ulei de floarea soarelui au avut în final un nivel de triacil-glicerol mai redus, un nivel mai crescut de HDL-colesterol și o vasodilatație arterială dependentă de endoteliu mai bună. Persoanele care nu au făcut exerciții fizice au avut o complianță arterială mai redusă comparativ cu grupurile care nu au urmat acest program ($p < 0,05$). Cei care au primit ulei de ton și au făcut exerciții fizice au înregistrat o scădere semnificativă a masei grase. Asocierea exercițiului fizic cu ulei de ton a fost acceptată într-o proporție de 85%, deoarece nivelul activității fizice a fost redus și subiecții nu au fost obligați să își schimbe obiceiurile alimentare. Autorii concluzionează că această complianță crescută poate fi menținută în timp, cu efecte benefice asupra proporției dintre masa grasă și masa musculară din organism (Barclay L, Murata P. Fish-oil supplements plus regular aerobic exercise benefit overweight patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1267-1274).

F.D. Petrariu

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

UTILIZAREA TERMOABLAȚIEI PRIN RADIOFRECVENȚĂ ÎN TRATAMENTUL MULTIMODAL AL METASTAZELOR HEPATICE

C. Burcoveanu¹, C. Dogaru¹, C. Diaconu¹, F. Grecu¹, Cr. Dragomir¹,
Adriana Pricop², G. Balan³, V.L. Drug³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

Clinica a III-a Chirurgie

1 Centrul de cercetare în chirurgia oncologică și training în chirurgia generală

2 Departamentul Imagistică

3 Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

RADIOFREQUENCY ABLATION IN THE MULTIMODAL TREATMENT OF LIVER METASTASES – PRELIMINARY REPORT (Abstract): Although the „gold standard” in the multimodal treatment of liver primary and secondary tumors is the surgical ablation, the rate of resectability, despite the last decades advances, remains still low (10 – 20%). In addition, the interest for non-surgical ablation therapies is continuously increasing. Among them, regional or systemic chemotherapy, intra-arterial radiotherapy as well as locally targeted therapies – cryotherapy, alcohol instillation and radiofrequency (RF) are the most valuable options as alternative to the surgical approach. **Material and method:** Between February 2005 – January 2007, 9 patients with liver metastases underwent open RF ablation of their secondaries in the III-rd Surgical Unit, “St. Spiridon” Hospital. An Elektrotom 106 HiTT Berchtold device with a 60W power generator and a 15 mm monopolar active electrode was used. **Results:** Destruction of the tumors was certified with intraoperative ultrasound examination. Pre- and postoperative CarcinoEmbryonic Antigen (CEA) together with imagistic follow-up was carried out, in order to determine local or systemic recurrences. Six patients died between 6 month – 4 years after the RF ablation. Median survival is 29,2 months. **Conclusion:** RF ablation is a challenge alternative in non-resectable liver tumors. **Key words:** LIVER METASTASES, RADIOFREQUENCY ABLATION, CEA

Deși “gold-standard”-ul tratamentului metastazelor (MTS) hepatice, la fel ca și al tumorilor primitive hepatice, rămâne rezecția chirurgicală, rata rezecabilității continuă să fie, în ciuda progreselor tehnice din ultimii ani, relativ redusă (10-20%) (1, 2,3). Procentajul redus al celor care beneficiază de tratament chirurgical a crescut interesul pentru terapiile ablaționiste non-chirurgicale. Dintre acestea, chimioterapia sistemică sau regională, radioterapia intra-arterială, ca și terapiile care țintesc direct formațiunea tumorală - crioterapia, instila-

rea de alcool sau radiofrecvența (RF) sunt cel mai des întâlnite ca alternativă la opțiunea chirurgicală (4,5,6,7). În plus, terapiile ablaționiste non-chirurgicale cresc șansa pacientului de a beneficia de un tratament radical al MTS hepatice (8,9). Radiofrecvența, ca terapie ablaționistă nonchirurgicală, reprezintă la ora actuală una din alternativele cele mai promițătoare. Principiul distrugerii tumorilor - ca de altfel a oricărui țesut viu - prin unde de radiofrecvență (RF) este acela al necrozei de coagulare care apare la nivelul formațiunii “țintă”, în

urma eliberării energiei purtată de undele de RF. Necroza poate fi strict controlată ca volum, prin: cantitatea de energie eliberată, modalitatea de eliberare a ei, conductivitatea termică a țesutului atacat și factorii locali tisulari (rețeaua vasculară). Temperatura optimă pentru a obține necroza de coagulare se situează între 50 și 100 grade C.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada februarie 2005 - ianuarie 2007, 9 pacienți cu MTS hepatice consecutive cancerului colorectal sau altor tumori primare au fost tratați prin RF în Clinica a III-a Chirurgie a UMF Iași. Alți 4 pacienți au fost supuși RF pentru tumori hepatice primitive. Toate cazurile au avut diagnosticul AP certificat la momentul intervenției inițiale. Pacienții au fost urmăriți prin control clinic, imagistic (eco, CT) și date de laborator la 3, 6, respectiv 12 luni de la procedură.

Aparatura utilizată: Toate tumorile au fost tratate cu aparatul Elektrotom 106 HiTT Berchtold, care posedă un generator de 60 W și un electrod monopolar cu vârf activ de 15 mm. Funcție de mărimea tumorilor au fost utilizate unul sau două cicluri de RF cu o durată totală cuprinsă între 3 și 9 minute.

Lotul de studiu: 9 pacienți cu vârste între 54 și 76 de ani. Distribuția pe sexe a fost următoarea: 6 bărbați, 3 femei. MTS hepatice au apărut după: 5 cancere colorectale (2 - cancer de rect, 2 - cancer colon stâng, 1 - cancer rectosigmoidian), 1 neoplasm de cap de pancreas, 1 neoplasm de col uterin, 1 neoplasm esofagian, 1 cancer gastric. În 7 cazuri metastazele au fost metacrone, iar în alte 2 situații, sincrone cu tumora primară. Numărul MTS a fost între 1 și 7/caz, cu diametrul tumorilor între 1,3 și 7 cm. Patru din pacienți au suferit, între momentul intervenției chirurgicale primare și secvența RF, alte proceduri. Astfel, unul din pacienți a fost supus succesiv, pe durata

a 3 ani următoarelor intervenții: segmentectomie VI pentru o primă MTS hepatică; alcoolizare a unei MTS hepatice urmată de chimioterapie intraarterială (Farmorubicin) în Clinica Radiologie a Spitalului "Sf. Spiridon". Alți trei pacienți au efectuat chimioterapie adjuvantă post intervenție chirurgicală inițială. Controlul imagistic în preoperator a fost ecografic la toți pacienții, CT efectuându-se doar la 4 pacienți. În cazul leziunilor multiple (mai mult de 3 leziuni), acestea au fost descoperite în ambii lobi hepatici. Intraoperator, diagnosticul imagistic (numărul și localizarea tumorilor) a fost confirmat la 7 din cei 9 pacienți. Într-un caz a mai fost descoperită o leziune de 1 cm situată subcapsular, iar în al doilea, încă 2 leziuni de 1 cm, relativ superficiale, la explorarea intraoperatorie.

Secvența RF: Sub controlul ecografic intraoperator s-a efectuat ablația prin RF a majorității MTS hepatice depistate. Energia eliberată de generatorul de RF a fost între 35-50 W, cu o temperatură la vârful electrodului de 90-95°C. S-a utilizat 1 ciclu a 3-5 min. pentru tumorile cu diametru până la 3 cm și 2 cicluri însumând 7-9 min. pentru tumorile mai mari de 3 cm. Controlul ecografic intraoperator al MTS care au fost supuse RF a arătat prezența unei zone hiperecogene, corespunzând ariei de necroza prin coagulare (fig. 1).

Concomitent secvenței de RF au fost extirpate chirurgical cinci MTS. Într-un caz, procedura de RF a fost inefficientă datorită pe de o parte dificultăților de irigare a electrodului activ, înfundare a circuitului de spălare prin țesut tumoral distrus, iar pe de altă parte datorită problemelor de identificare-reperare a leziunii prin ecografie intraoperatorie. În acest caz MTS restantă a fost supravegheată în evoluție, efectuându-se chimioterapie. Într-unul din cele 9 cazuri prezentate s-au efectuat 2 ședințe de RF, spațiate la interval de 14 luni: după o primă intervenție soldată cu ablația unei MTS prin



Fig. 1. Aspect ecografic intraoperator pre - și post RF

RF și extirparea chirurgicală a celei de-a doua, a urmat un interval de 1 an de remisiune clinică și imagistică, pentru ca ulterior examenul CT să releve prezența mai multor noduli tumorali - 7, cu localizări diferite de cele inițiale. Trei din ei au fost extirpați chirurgical, iar 4 au fost supuși RF, în cadrul aceleiași ședințe operatorii. Demn de remarcat este și faptul că în acest caz imagistica preoperatorie a fost în discordanță cu valorile antigenului carcinoembrionar (ACE) - 3,2 ng/ml (valori normale: 0,48 - 4,8 ng/ml). Ca incident intraoperator legat de tehnica folosită menționăm o sângerare hepatică la nivelul electrodului activ, care a impus, pe finalul procedurii, aplicarea de Tachocomb®. Imediat în postoperator și apoi la 1, 4, respectiv 7 zile, au fost recoltate analize de laborator. În toate situațiile s-a constatat o creștere semnificativă a transaminazelor în ziua 1 postoperator, pentru ca în ziua a 7-a acestea să revină la valorile înregistrate în preoperator (fig. 2).



Fig. 2. Valori medii ale transaminazelor pre și post RF

S-au înregistrat, de asemenea, creșteri tranzitorii ale glicemiei, fără valoare semnificativă. Controlul ecografic efectuat în postoperator - ziua a 7-a - a arătat aspectul neomogen al MTS ablaționate. Nu au existat decese intraoperatorii sau pe parcursul spitalizării. Durata spitalizării a fost cuprinsă între 8-10 zile post RF.

REZULTATE

Pacienții au fost urmăriți clinic, imagistic și parțial imunologic la 3, 6, respectiv 12 luni de la RF. Din punct de vedere imagistic, la 5 pacienți au apărut imagini sugestive pentru noi MTS hepatice (la 2,3, 6, respectiv 1 an de la secvența RF), iar într-un caz au apărut 3 MTS pulmonare și adenopatie lomboaortică, care au necesitat începerea chimioterapiei sistemice. Controlul markerilor imunologici la 3 luni postoperator a arătat valori crescute ale AgCE la 5 din pacienții aflați în studiu (între 15 și 39,5 ng/ml). Este vorba de aceiași pacienți care au prezentat imagini de noi MTS hepatice sau MTS pulmonare. Prin urmare se poate afirma că pe lângă urmărirea imagistică atentă, efectuată în cadrul aceluiași serviciu de radiologie, valorile crescute ale ACE în perioada de după RF, pot atenționa asupra unei recidive locale.

Supraviețuirea

Din cei 9 pacienți luați în studiu, 6 au decedat prin generalizarea bolii, la intervale

cuprinse între 6 luni și respectiv 2 ani și 4 luni de la momentul RF, respectiv 7 luni și 4 ani și 6 luni de la depistarea bolii. Se găsesc în viață 3 pacienți aflați la o distanță între 1 an și 7 luni și respectiv 2 ani și 4 luni de la momentul diagnosticului. Supraviețuirea generală este în medie de 29,2 luni, iar pentru cei 3 pacienți în viață media de supraviețuire este de 23 luni, până în prezent. Toți 3 prezintă semne de recidivă tumorală hepatică și se află sub tratament chimioterapic general (2 pacienți) sau regional-chimioterapie intraarterială hepatică cu Farmorubicin.

DISCUȚII

Tratamentul chirurgical al MTS hepatice este singurul care, în condițiile unei rezecții care îndepărtează în totalitate tumora, are intenția de cură. Cu toate acestea, procentajul supraviețuirilor la 5 ani, chiar în condițiile unei rezecții satisfacatoare rămâne scăzut (25-40%). Terapiile alternative ablaționiste au încercat să ofere o speranță de viață suplimentară acolo unde rezecția nu e posibilă. Termoablația prin RF a capătat în ultimul deceniu un rol din ce în ce mai marcat în cadrul tratamentului multimodal al MTS hepatice. (10,11). Deși inițial RF a fost folosită pentru a trata aritmiile cardiace, diferite alții de cauza neurologică sau tumorală sau alte forme de cancer (sân sau pulmonar) (12,13), RF este pe cale de a înlocui crioablația în tratamentul MTS hepatice nerezecabile, în special pentru tumorile cu dimensiuni relativ mici, până la 6 cm. Avantajele RF, în comparație cu crioablația, sunt: timpul operator mai scăzut, morbiditate semnificativ redusă, iar rata de succes este echivalentă. Cât privește MTS hepatice aflate în imediata vecinătate a structurilor vasculare, s-a constatat că datorită efectului de scădere a temperaturii indus de sângele arterial sau venos („heat sink”) zona de țesut ce poate fi necrozată prin termoablație scade. Astfel s-a recoman-

dat clampajul arterial hepatic, combinat cu cel portal. Această manevră a crescut semnificativ mărimea zonei ablaționate (14). Dezvoltarea rapidă a tehnicilor intervenționiste non-chirurgicale a făcut ca metoda distrugerii prin radiofrecvență a tumorilor hepatice să fie abordată și prin abord percutan. Avantajul principal al introducerii electrodului activ - sub ghidaj imagistic - în regiunea ce urmează a fi abordată ar fi costul mai redus ca și o morbiditate mai scăzută. În același timp, calea percutană ar permite un control mai fin, prin eco, CT sau MRI, al procedurii. Pe de altă parte, abordul chirurgical, fie clasic, fie laparoscopic, permite o mai bună stadializare a afecțiunii, prin identificarea atât a MTS hepatice, cât și a celor extrahepatice, în condițiile explorării întregii cavități abdominale. Se consideră că între 10-20% din pacienții laparotomizați au neșansa de a fi găsiți cu un număr mai mare de metastaze decât cele cunoscute în preoperator. În același timp, abordul localizărilor cu risc crescut, în vecinătatea structurilor vasculare sau biliare majore, se face mai ușor prin tehnica clasică.

CONCLUZII

Termoablația prin RF a tumorilor hepatice constituie o alternativă de tratament în situația în care rezecția chirurgicală nu este posibilă. În acest sens, aceasta metoda poate determina creșterea numărului de MTS care pot fi ablaționate, cu o radicalitate apropiată de actul chirurgical.

Avantajul abordului direct chirurgical, este că permite și tratarea leziunilor aflate în segmentele posterioare hepatice (IVa, VII, VIII), mai dificil de ablaționate percutan. În plus, ecografia intraoperatorie permite descoperirea unor MTS de dimensiuni mici, nedetectate la examenul eco sau CT percutan.

Perfecționarea continuă a dispozitivelor de RF (răcire internă, sistemul „parașută”), crește volumul țesutului distrus precum și precizia ablației.

Controlul imagistic intraoperator cât și postoperator repetat la intervale regulate de timp, asigură un abord și o localizare precisă a tumorii, precum și o evaluare a eficacității procedurii, precum și o depistare precoce a eventualelor noi leziuni.

Alături de imagistică, monitorizarea prin markeri tumorali ai evoluției bolii (ACE pentru MTS hepatice, respectiv alfa fetoproteina pentru tumorile primitive hepatice), se impune ca o necesitate a screeningului postoperator.

BIBLIOGRAFIE

1. Fong Y, Cohen A, Fortner J et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3): 938-946.
2. Scheele J, Stang R, Altendor-Hoffman A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19 (1): 59-71.
3. Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 333-421.
4. Poston JG. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: where are we really going? *J Clin Oncol* 2005; 23 (7): 1342-1344.
5. Jiao LR, Williamson RCN, Habib NA. Radiofrequency comes of age in liver surgery: Ablative technique and adjunct to resection. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 9-16.
6. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A et al. Hepatic arterial Oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4881-4887.
7. Sotsky TH., Ravikumar TS. Cryotherapy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 183-191.
8. Curley SA, Izzo F, Delrio P et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1-8.
9. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T et al. Hepatic metastases: percutaneous radiofrequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiol* 1997; 205: 367-373.
10. Gillams AR. Radiofrequency in the management of liver tumors. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 9-16.
11. Oshowo A, Gillams AR, Lees WR et al. Radiofrequency ablation extends the scope of surgery in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 244-247.
12. Kang S, Luo R, Liao W, Wang C, Luo Y. Effect of radiofrequency ablation on lung cancer, in: *Proceedings of the 37th annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 2001 (abstract).
13. Goetz M, Callstrom M, Charboneau JW et al. Percutaneous image guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicentric study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 300-306.
14. Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowsky AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998; 227: 559-565.

REZULTATELE FIXĂRII EXTERNE ÎN FRACTURILE INELULUI PELVIN

O. Alexa, C. Iancu, B. Veliceasa, B. Puha, N. Georgescu
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Disciplina de Ortopedie-Traumatologie

RESULTS OF EXTERNAL FIXATION IN PELVIC RING FRACTURES (Abstract):

Pelvic ring fractures are severe injuries, with high mortality and morbidity rates. In the past orthopedic treatment was preferred, but after 1960 external fixation started to be used in the treatment of these fractures. External fixation is preferred in fractures with moderate displacement and incomplete posterior injuries of pelvic ring. There are lots of types of external fixators: uniplane – easy to apply, but unstable; multiplane – with complex geometry with offers a more solid fixation, but needs a more complex technique to be applied. **Material and method:** We studied a series of 24 cases of unstable pelvic ring injuries in a four year period. Primarily, the injuries were classified as follows: 21 type B and 3 type C. **Results:** All patients were treated with external fixation. Good clinical and radiological results were noted in 20 cases. The main intraoperative complications were the impossibility to insert all the Schanz screw between the two cortices of the iliac wing (6 cases) and insufficient reduction (4 cases). Postoperative complications were seen in 7 patients: pin tract infections (2 cases), secondary displacement or insufficient reduction (4 cases), screw fixation loosening (1 case). **Conclusions:** Treatment of type B of the pelvic ring with external fixation is a highly effective yet relatively simple and minimally invasive treatment method. Surgical time and blood loss are minimal, and patients can be effectively and rapidly mobilized. Clinical outcome is often unsatisfying because the posterior pelvic ring fracture is underdiagnosed and this type of fixation is sometimes used in patients with type C fractures. **Key words:** EXTERNAL FIXATION, PELVIC RING FRACTURES

Fracturile inelului pelvin survin în cadrul politraumatismelor și în acest context pun adesea în pericol viața pacientului. În trecut, tratamentul de elecție era cel conservator soldat cu complicații majore, fapt ce a determinat schimbarea atitudinii față de aceste fracturi. După 1960 fixatoarele externe au început să fie utilizate în Europa în tratamentul fracturilor de bazin. Mai târziu au fost promovate de Tile în USA și Canada.

Fixarea anterioară a inelului pelvin se face prin osteosinteză cu placă sau fixare externă. Dacă deplasarea este foarte importantă, este probabil că există și leziuni

posterioare și, în acest caz, majoritatea autorilor preferă fixarea internă. În fracturile cu deplasare moderată și leziuni posterioare incomplete, fixarea externă este soluția optimă. Avantajele fixării externe comparativ cu osteosinteza provin din faptul că este evitat abordul anterior, riscul de sângerare este redus și riscul de a leza vezica urinară este minim.

Există o multitudine de fixatoare de bazin produse de diferite firme. Geometria fixatoarelor este variabilă, dar, în principiu, pot fi identificate două categorii: fixatoarele uniplanare, mai puțin stabile, dar ușor de aplicat și fixatoarele multiplanare, cu o

geometrie complexă ce asigură o fixare mai solidă, dar care necesită o tehnică mai laborioasă.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1.01.2002 -31.12.2005 au fost tratați 24 de pacienți cu fracturi deplasate (tip B și C) ale inelului pelvin. Conform clasificării Tile (1995) preluată și de grupul AO, fracturile inelului pelvin pot fi de 3 tipuri: tip A - rotațional și vertical stabile, tip B - rotațional instabile și vertical stabile (fracturi „în carte deschisă” sau fracturi „în carte închisă”) și tip C - rotațional și vertical instabile. În concordanță cu această clasificare, pacienții din lotul de studiu au prezentat 21 de fracturi tip B (toate în varianta „carte deschisă”) și 3 fracturi tip C.

În toate cazurile am folosit fixatoare uniplanare de diferite tipuri: cadru Slătis, produs de Howmedica, fixator Triax Monotube, produs de Stryker sau fixator Ortoprofil. Indicația specifică a fixării externe a fost prezența unei disjunctii pubiene de peste 20 mm. Durata medie între producerea fracturii și fixarea externă a fost de 2 zile.

Tehnica de fixare

Pacientul a fost poziționat în decubit dorsal pe masa de operații radiotransparentă, deoarece este crucial să putem obține imagini radiologice ale bazinului în timpul reducerii.

Înainte de montarea fixatorului s-a efectuat reducerea prin compresiunea laterală a celor două creste iliace și rezultatul a fost apreciat radiologic. În majoritatea cazurilor această reducere nu a fost perfectă, dar a fost completată la final după montarea fixatorului.

În cazul asimetriilor verticale (3 cazuri de pacienți cu bazin instabil vertical tip C) a fost necesar ca în momentul reducerii să se asocieze tracțiunea unui hemibazin prin intermediul membrului inferior. Tracțiunea

nu este recomandabil să se facă pe masa ortopedică deoarece pelvisuportul care asigură contraextensia poate agrava leziunile inelului pelvin.

Introducerea fișelor se poate face fie percutan, fie prin intermediul unui abord de 4-5 cm. Varianta percutană nu este foarte utilă deoarece pentru fiecare fișă este necesar un abord minim de 1 cm și nu permite palparea direcției crestei iliace. Din acest motiv în toate cazurile am preferat un abord clasic.

Am utilizat fișe de 5 mm ce pot fi inserate cu motorul fără a fi necesară găurirea sau tarodarea prealabilă. Pentru o bună fixare sunt recomandate minim 2 fișe de fiecare parte, dar preferabilă este plasarea a 3 fișe. Piesa de prindere a fișelor are orificiile care permit inserția fișelor coliniar și paralel în toate planurile. Fișa cea mai anterioară a fost introdusă prima, iar locul de intrare a fost la 4 cm de spina iliacă antero-superioară. Direcția fișei se stabilește în așa fel încât să se găsească între cele două corticale (internă și externă) ale aripilor iliace. A doua și a treia fișă sunt situate mai posterior și introducerea lor este mai laborioasă. Dificultatea provine din faptul că aripa iliacă are o formă curbă și dacă menținem paralelismul cu prima fișă (obligăți de piesa de fixare) este posibil să nu putem plasa fișa între cele două corticale. A doua fișă introdusă va fi cea mai posterioară, iar ultima fișă introdusă este cea din mijloc; locul și direcția fișei mijlocii nu depinde de chirurg deoarece ghidul ne indică o singură direcție posibilă. Dacă nu putem dirija fișa între cele două corticale este mai bine din punct de vedere mecanic ca fișa să perforzeze corticala internă decât cea externă.

După inserția fișelor bilateral s-a efectuat montarea cadrului și finalizarea reducerii. Fixatorul a fost montat conform recomandărilor producătorului. Reducerea s-a definitivat manual (prin compresiunea late-

rală a creștelor iliace) sau prin intermediul barei de compactare cu care sunt prevăzute unele fixatoare (exemplu fixatorul Slătis).

Conduita postoperatorie a depins de tipul fracturii, calitatea reducerii și de tipul fixatorului. La pacienții cu leziuni tip B am recomandat repaus la pat 4-6 săptămâni după care am permis mersul cu sprijin parțial. Dacă au existat leziuni posterioare (fracturi tip C) mersul a fost autorizat la 12 săptămâni postoperator.

REZULTATE

Rezultate clinice și radiologice bune (fig. 1.) au fost notate în 20 de cazuri. Pacienții au reluat activitatea normală după 3-5 luni postoperator.

Principalele complicații intraoperatorii notate au fost imposibilitatea introducerii tuturor fișelor între cele două corticale ale aripilor iliace (6 cazuri) și reducerea insuficientă (4 cazuri). Introducerea fișelor paralele între corticalele aripilor iliace este dificilă și există riscul penetrării acestora. În această situație este bine să nu avansăm prea mult cu fișa ce a perforat corticala pentru a evita lezarea elementelor din bazin. Perforarea corticalei poate fi identificată dacă folosim un abord larg și palpăm cu un deget aripa iliacă intern și extern. Reducerea insuficientă se datorează de obicei unei interpoziții la nivelul simfizei pubiene, dar poate fi și o eroare de tehnică.

Subestimarea leziunilor este o eroare

consemnată într-un caz și datorată nediagnosticării leziunilor posterioare. În acest caz am constatat intraoperator, în momentul tentativei de reducere că hemibazinul este foarte mobil, aparent se reduce ușor anterior dar crește deplasarea posterioară. Soluția terapeutică a fost asocierea fixării posterioare cu șuruburi.

În literatură sunt descrise și alte complicații intraoperatorii posibile cum ar fi lezarea vezicii urinare în momentul reducerii sau leziunile iatrogene ale nervului femural cutanat lateral, dar în cazul lotului studiat nu am înregistrat astfel de complicații.

Durata medie a operației a fost de 40 de minute iar sângerarea nesemnificativă (50-60 ml). Durata medie de spitalizare a fost de 9 zile, în general impusă de leziunile asociate ale pacienților.

Pacienții au fost revăzuți la 3 luni, 6 luni și un an postoperator.

Complicațiile postoperatorii au fost înregistrate la 7 pacienți și au constat în infecție la nivelul fișelor (2 cazuri), mobilizarea fișelor (1 caz) și reducere insuficientă (4 cazuri).

Infecția la nivelul fișelor este posibilă la fel ca în cazul tuturor tipurilor de fixatoare externe. Apariția infecției a fost consemnată la 8 săptămâni postoperator într-un caz și la 11 săptămâni în alt caz. Conduita terapeutică a constat în extragerea fișelor și fixatorului, chiuretarea orificiului, antibio-

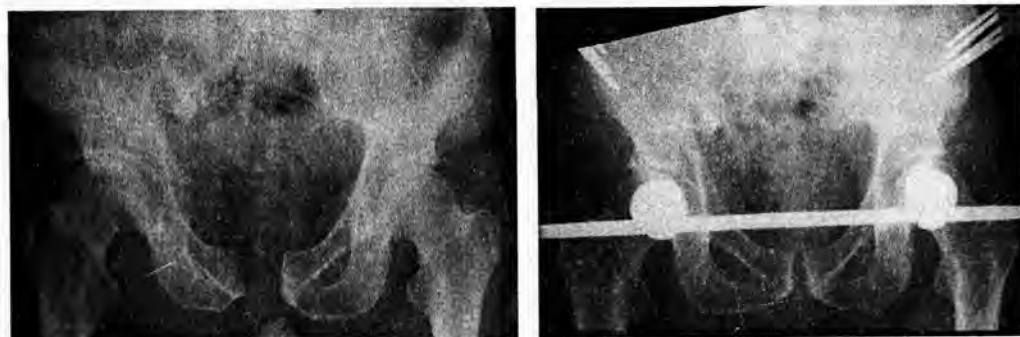


Fig. 1. Leziune tip B la care s-a practicat fixarea externă (radiografie inițială și postoperatorie)

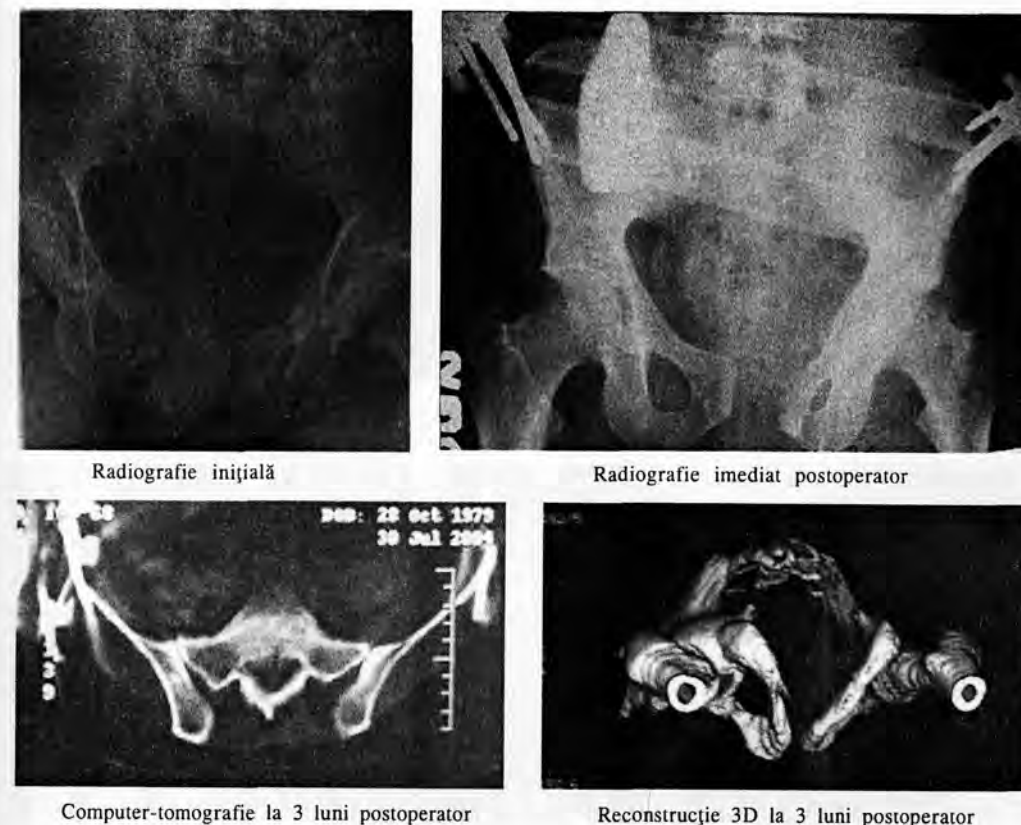


Fig. 2. Fixare după reducere insuficientă prin subevaluarea leziunilor posterioare aleinelului pelvin

terapie conform antibiogramelor și pansamente locale. Ambele cazuri au evoluat favorabil, vindecarea locală consemnându-se după 2 respectiv 4 săptămâni.

Mobilizarea fișelor a fost notată într-un caz la 3 săptămâni postoperator și a fost datorată unei erori de plasare a fișelor.

Reducerea insuficientă a fost principala complicație remarcată la controlul radiografic imediat postoperator și la 3 luni postoperator. Reducerea insuficientă a fost definită ca persistența unei disjuncții pubiene de peste 20 mm și a fost înregistrată în 4 cazuri. Rezultatele clinice nu au fost corelate cu cele radiologice: pacienții au reluat activitatea normală și nu au acuzat dificultăți de mers în pofida persistenței unei disjuncții pubiene de 20-35 mm. Un astfel

de caz este ilustrat în fig. 2. Tomografia computerizată și reconstrucția 3D efectuată la 3 luni postoperator au relevat prezența leziunilor posterioare (subevaluate inițial) și persistența parțială a disjuncției.

Având în vedere că tromboza venoasă profundă are o incidență mare la pacienții cu fractură de bazin s-a făcut de rutină profilaxia acestei afecțiuni cu heparină cu greutate moleculară mică și nu s-au înregistrat complicații tromboembolice.

Au fost notate unele situații particulare în lotul studiat. Un pacient cu instabilitate verticală (fractură tip C) a fost tratat exclusiv prin fixare externă deoarece leziunile posterioare au fost considerate puțin importante (fig. 3). Un alt pacient a prezentat o luxație de șold asociată care nu a



Fig. 3. Leziune tip C cu instabilitate verticală minimă tratată prin fixare externă (radiografie inițială și postoperatorie)



Fig. 4. Fractura inelului pelvin la care s-a asociat luxația șoldului (radiografie inițială și postoperatorie); reducerea a fost posibilă numai după fixarea bazinului

putut fi redusă decât după stabilizarea bazinului prin fixare externă (fig. 4).

DISCUȚII

Numărul și locul de introducere a fișelor Schanz încă este mult discutat. Introducerea acestora se poate face în 2 moduri: antero-superior (în creasta iliacă) și antero-inferior (supraacetabular, între spinele iliace anterosuperioare și inferioare) (1). Poelstra (2) susține că fixarea fișelor supraacetabular, mult mai puțin familiară chirurgilor decât cea în aripa iliacă, poate oferi o mai bună interfață șurub-os și permite o reducere cu mai puține complicații la nivelul părților moi. Datorită poziționării lor, șuruburile supraacetabulare par a fi mai bine tolerate de pacienți decât cele în creasta

iliacă atunci când sunt folosite în tratamentul definitiv al fracturilor de bazin. Pe de altă parte, García (3) afirmă, pe baza unui studiu pe calcalutor a geometriei bazinului și a comportamentului țesutului osos la diferite solicitări, că stabilitatea fracturilor în cartilage deschise prin fixare externă la nivelul creștelor iliace sau la nivel supraacetabular este identică. În studiul autorului fixatorul extern nu a stabilizat fracturile care prezentau instabilitate rotațională și verticală. Stabilizarea adecvată a fost realizată numai prin fixarea internă a pubisului în combinație cu 2 șuruburi sacroiliace.

Pentru stabilizarea rapidă și eficientă a unei fracturi de bazin se poate monta un fixator extern anterior cu o singură fișă

Schanz ca parte a resuscitării inițiale și implicit în controlul hemoragiei (4,5,6,7,8,9,10). Aceste fixatoare pot fi folosite fie ca tratament temporar, definitiv sau suplimentar în funcție de tipul fracturii. În tratamentul definitiv este indicată folosirea a 2 sau 3 fișe (11).

După Bellabarba (11) timpul mediu necesar operației este de aproximativ 37 de minute (între 25 și 60 de minute) cu o pierdere sangvină de aproximativ 50 mililitri. Perioada necesară vindecării a fost în medie de 8,2 săptămâni (7-12 săptămâni) și nici un fixator nu a necesitat a fi îndepărtat înainte de vindecare. Pacienții au avut voie să calce imediat cu sprijin integral și nu au mai necesitat dispozitive ajutătoare după 12 zile (3 - 18 zile).

Mason (12) evaluează într-un studiu retrospectiv rezultatele tratamentului cu fixator extern al fracturilor de bazin. La 52 de pacienți fixatorul a fost folosit ca tratament definitiv și a fost menținut pentru o durată medie de 60 de zile, iar la 48 de pacienți a fost folosit ca metodă de tratament temporar pentru o perioadă medie de 8 zile înainte de fixarea internă a fracturii de bazin. Rata complicațiilor în tratamentul temporar și definitiv a fost de 62%, respectiv 21%. Infecțiile la nivelul fișelor au apărut în 50% din cazurile unde s-a folosit ca tratament definitiv și 13% din cazurile cu fixare temporară, dar rareori au dus la complicații importante. La 5 pacienți tratamentul definitiv cu fixator extern a fost schimbat datorită complicațiilor apărute. Cea mai comună cauză de revizie la 8 fixatoare a fost slăbirea fixării fișelor. Revizia pentru slăbirea fixării fișelor la cei 8 pacienți a fost cauzată de folosirea a numai 2 fișe în creasta iliacă în loc de 3. Gansslen (13)

afirmă, într-un studiu retrospectiv pe 64 de cazuri în care s-a folosit fixatorul extern în stabilizarea anterioară a inelului pelvin, că leziunile iatrogene ale nervului femural cutanat lateral pot apare în 4,5 % din cazuri (toate disfuncțiile senzoriale au dispărut într-un an), nu au existat infecții la nivelul fișelor, iar la 2 pacienți (3%) s-a constatat perforarea primară a fișelor Schanz în pelvis.

Galois (14), pe un lot de 22 de cazuri tratate prin fixare externă obține rezultate bune în fracturile tip B și nesatisfăcătoare în cele de tip C.

Pe de altă parte, Lindahl (15) afirmă că fixatorul extern este folositor doar în faza acută a resuscitării, acesta având rezultate slabe în tratamentul definitiv al fracturilor tip B1, B3-1 și C1-C3. Astfel pe un studiu ce cuprinde 8 pacienți cu leziuni tip B1, B3-1 și 40 cu leziuni tip C1-C3 autorul demonstrează rata mare a complicațiilor: pierderea reducerii 57%, pseudartroză 5%, infecție la nivelul fișelor 24%, slăbirea fișelor 2%, leziuni nervoase 2%.

CONCLUZII

Tratamentul leziunilor de bazin tip B cu fixator extern este o metodă foarte eficientă, relativ simplă și minim invazivă. Perioada necesară operației și pierderile sangvine sunt minime, iar pacienții pot fi mobilizați rapid.

Problemele rezultă din subevaluarea leziunilor fapt ce conduce frecvent la rezultate mediocre prin folosirea acestei tehnici la leziunile tip C. O dificultate tehnică importantă este faptul că inserția tuturor fișelor între cele două corticale iliace nu este facilă și frecvent cel puțin o fișă penetrează corticala.

BIBLIOGRAFIE

1. Kim WY, Hearn TC, Seleem O, Mahalingam E, Stephen D, Tile M. Effect of pin location on stability of pelvic external fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 361: 237-244.
2. Poelstra KA, Kahler DM. Supra-acetabular placement of external fixator pins: a safe and expedient method of providing the injured pelvis with stability. *Am J Orthop* 2005; 34 (3): 148-51.
3. Garcia JM, Doblare M, Seral B, Seral F, Palanca D, Gracia L. Three-dimensional finite element analysis of several internal and external pelvis fixations. *J Biomech Eng* 2000; 122 (5): 516-522.
4. Thannheimer A, Woltmann A, Vastmans J, Bühren V. The unstable patient with pelvic fracture. *Zentralbl Chir* 2004; 129 (1): 37-42.
5. Tucker MC, Nork SE, Simonian PT, Routt ML Jr. Simple anterior pelvic external fixation. *J Trauma* 2000; 49 (6): 989-994.
6. Bassam D, Cephas GA, Ferguson KA, Beard LN, Young JS. A protocol for the initial management of unstable pelvic fractures. *Am Surg* 1998; 64 (9): 862-867.
7. Bircher MD. Indications and techniques of external fixation of the injured pelvis. *Injury* 1996; 27 Suppl 2: B3-19.
8. Ghanayem AJ, Stover MD, Goldstein JA, Bellon E, Wilber JH. Emergent treatment of pelvic fractures. Comparison of methods for stabilization. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 318: 75-80.
9. Tallar S, Lukas R, Sram J, Krivohlavek M. Urgent management of the complex pelvic fractures. *Rozhl Chir* 2005; 84 (2): 83-87.
10. Hupel TM, McKee MD, Waddell JP, Schemitsch EH. Primary external fixation of rotationally unstable pelvic fractures in obese patients. *J Trauma* 1998; 45 (1): 111-115.
11. Bellabarba C, Ricci WM, Bolhofner BR. Distraction external fixation in lateral compression pelvic fractures. *J Orthop Trauma* 2006; 20 (1 Suppl): S7-14.
12. Mason WT, Khan SN, James CL, Chesser TJ, Ward AJ. Complications of temporary and definitive external fixation of pelvic ring injuries. *Injury* 2005; 36 (5): 599-604.
13. Gansslen A, Pohlemann T, Krettek C. A simple supraacetabular external fixation for pelvic ring fractures. *Oper Orthop Traumatol* 2005; 17 (3): 296-312.
14. Galois L, Pfeffer F, Mainard D, Delagoutte JP. The value of external fixation for unstable pelvic ring injuries. *Acta Orthop Belg* 2003; 69 (4): 321-327.
15. Lindahl J, Hirvensalo E, Bostman O, Santavirta S. Failure of reduction with an external fixator in the management of injuries of the pelvic ring. Long-term evaluation of 110 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81(6): 955-962.

NOUTĂȚI

CEFTOBIPROL, UN NOU ANTIBIOTIC CU ACTIVITATE ASUPRA MRSA

Ceftobiprol, o nouă cefalosporină cu spectru largit, formează un complex stabil cu PBP2a prezentă la *Staphylococcus aureus* crescând activitatea asupra tulpinilor meticilino-rezistente. Acționează și asupra *Enterococcus faecalis*, iar față de bacilii gram-negativi are acțiune comparabilă cu cefepim, ceftazidim, piperacilin-tazobactam. Față de *Pseudomonas aeruginosa* are acțiune similar cefepimului. Asemănător cefepimului este stabil în prezența β -lactamazelor cu spectru extins de clasă A și a β -lactamazelor inductibile de clasă C. Studiile experimentale (infecții murine) au demonstrat eficacitatea *in vivo* față de MRSA incluzând tulpini rezistente (Jones NE. In vitro profile of a new β -lactam, ceftobiprole, with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Med Inf* 2007; 13: 17-24).

Carmen Pânzaru

EVALUAREA DIFERITELOR METODE DE DIAGNOSTIC PARACLINIC ÎN HIPERPLAZIA DE ENDOMETRU ȘI CANCERUL ENDOMETRIAL LA PACIENTELE AFLATE ÎN PERIMENOPAUZĂ

Corina Flaișer, Șt. Buțureanu, S. Abushab
Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie

THE EVALUATION OF DIFFERENT METHODS OF PARACLINICAL DIAGNOSIS IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS AND ENDOMETRIAL CANCER TO WOMENS IN PERIMENOPAUSAL PERIOD (Abstract): Almost all types of endometrial pathology in perimenopause have the same clinical features. That's why the paraclinical methods are the most useful for diagnosis. **Objective:** To find which of the following: Pap smear, sonography, hystero-graphy or hysteroscopy is more appropriate for the diagnosis. **Material and method:** We investigated 218 cases of endometrial hyperplasias and 57 of endometrial cancer between 45-74 years old. The final diagnosis was settled by pathological exam. **Results:** For both of them the Pap smears has no significance; hystero-graphy is not specific and old fashioned; the sonography may diagnose the disease but the hysteroscopy put the diagnosis in 87% cases of endometrial hyperplasias. In endometrial cancer the sonography separate the normal cases from the suspects and the hysteroscopy put the diagnosis in all cases but can not appreciate the myometrial invasion. **Conclusion:** There is no paraclinical method to be used alone for a correct diagnosis. Sonography can choose, hysteroscopy and biopsy put the diagnosis and treat. **Key words:** PERIMENOPAUSE, ENDOMETRIAL CANCER, ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS

Menopauza descrie perioada în care ovarele nu mai produc estrogeni, ceea ce oprește succesiunea menstruațiilor.

Menopauza spontană (ceea ce înseamnă 12 luni fără menstruație) se instalează între 40-52 ani. Unele femei ajung la menopauză în urma ablației chirurgicale a ovarelor sau ca rezultat al chimioterapiei.

Perimenopauza reprezintă perioada anterioară menopauzei. Primul marker clinic al începerii perimenopauzei este iregularitatea menstruelor. Durata medie a perimenopauzei este de 5 ani (cu limite între 2-8 ani). Variația frecvenței și a cantității de sânge pierdute în perimenopauză se poate asocia cu unele din simptomele caracteristice menopauzei.

Paraclinic dovada intrării la menopauză este creșterea nivelului seric de FSH.

Hiperplazia endometrială și cancerul endometrial sunt două afecțiuni întâlnite relativ frecvent în perimenopauză. Aproximativ 8-10% din pacientele cu sângerări în postmenopauză au cancer de corp uterin (1,2). Ca incidență, cancerul endometrial ocupă locul 3 după cancerul de sân și cel colorectal pentru aceeași grupă de vârstă.

Atât în hiperplazia endometrială cât și în cancer motivele internării în spital sunt, în general, metroragiile (circa 70-75%). Acestea se pot asocia în 50% cazuri cu dureri hipogastrice.

Intervalul de timp de la debutul afec-

țiunii până la prezentarea la medic este diferită în cele două tipuri de boli, dar și în cadrul diverselor forme de hiperplazie.

În cancerul endometrial internarea în spital s-a făcut mai târziu (până la 2 ani de la primele simptome) iar în hiperplazie s-a făcut în 7-11 luni.

Hiperplazia apare mai ales între 46-51 ani. Conform studiilor cancerul endometrial se asociază cu hiperplazia endometrială pe piesa de histerectomie în 65% cazuri (3,4). Wentz (1974) arată că 26,7% din hiperplaziile endometriale complexe se transformă în 2-8 ani în adenocarcinom, 81% din hiperplaziile atipice și 100% din carcinomul *in situ* (5,6).

Alte studii arată că în hiperplaziile fără atipie riscul de malignizare este minim, în cele complexe cu atipii este risc de 10% iar în cele cu atipii severe riscul atinge 20-30% (7). În lipsa unui tratament corect aplicat nu se cunoaște exact riscul de transformare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv s-a efectuat în perioada 1999-2005 și a selectat 218 cazuri cu hiperplazie endometrială și 57 cazuri de cancer endometrial internate în Maternitatea "Elena Doamna" Iași.

Pacientele au avut minim 45 ani, erau în perioada de perimenopauză (aveau tulburări menstruale corespunzătoare acestui interval) și s-au internat în spital pentru sângeri genitale. Diagnosticul s-a stabilit prin anamneză, examen clinic și paraclinic. Confirmarea sau infirmarea diagnosticului s-a făcut în final prin examen anatomo-patologic efectuat pe produsul de chiuretaj uterin sau pe piesa de histerectomie.

Metodele paraclinice folosite pentru comparație au fost: frotiul cito-diagnostic (FCD), histerografia, ecografia și histeroscopia.

Aparatele folosite au fost:

- histeroscop Olympus de 4,5 mm cu obiectiv de 0°, teacă de lucru cu sistem flux

continuu pentru distensia cavității uterine, cu diametru de 7 mm

- ecograf Philips HDD 4000 cu sondă abdominală de 2,5-5 MHz, Doppler color și Power Doppler

- pentru FCD - modul de prelevare, colorare și citire a fost cel obișnuit, rezultatele obținute fiind clasificate după clasele Papanicolou

- histerografia a folosit Ultravist ca substanță de contrast și a fost foarte rar utilizată

REZULTATE

Vom lua fiecare din cele două situații separat.

- **Hiperplazia endometrială (HE)** - repartiția pe grupe de vârstă și pe pe patologie studiată:

HE simplă - 151 cazuri (69,26% din totalul HE)

- sub 45 ani - 2 cazuri - 1,32% din HE simple

- 46-50 ani - 100 cazuri - 66,22% din HE simple

- 51-55 ani - 28 cazuri - 18,54% din HE simple

- 56-60 ani - 20 cazuri - 13,24% din HE simple

- peste 60 ani - 1 caz - 0,66% din HE simple

HE complexe - 36 cazuri (16,51% din totalul HE)

- sub 45 ani - 7 cazuri - 19,44% din HE complexe

- 46-51 ani - 14 cazuri - 38,88% din HE complexe

- 51-55 ani - 12 cazuri - 33,33% din HE complexe

- 56-60 ani - 0 cazuri

- peste 60 ani - 3 cazuri - 8,33% din HE complexe

HE cu atipii - 31 cazuri (14,22% din totalul HE)

- sub 45 ani - 0 cazuri

- 46-51 ani - 17 cazuri - 54,83% din

HE atipii

- 51-55 ani - 9 cazuri - 29,03% din HE atipii

- 56-60 ani - 1 caz - 3,22% din HE atipii

- peste 60 ani - 4 cazuri - 12,9% din HE atipii

În evidențierea leziunilor endometriale citologia cervicală are valoare redusă. În multe din cazuri nu a fost posibilă prelevarea FCD în acel moment datorită sângării.

Din cele 218 cazuri de HE: - 108 au avut FCD 2 (49,54%); - 70 au avut FCD 3 (32,11%); - 37 au avut FCD 4 (16,97%); - 3 au avut FCD 5 (1,37%)

Ecografia abdominală a fost efectuată în toate cazurile luate în discuție. Se urmărește grosimea endometrului, dar imaginea ecografică și grosimea endometrului nu se corelează semnificativ cu tipul de HE. În postmenopauză se consideră normală o grosime a endometrului până la 4-5 mm. În perimenopauză endometrul gros se consideră peste 8-12 mm (peste 10 mm). Mai exact se poate măsura endometrul cu sonda endovaginală, dar nici acesta nu poate preciza tipul de HE. Din cele 218 cazuri de HE, 152 au avut endometrul îngroșat (69,72%); restul l-au avut în limite normale.

Histeroscopia - poate diagnostica o HE cu o sensibilitate mult mai mare decât metodele anterioare. Pe lângă stabilirea diagnosticului poate direcționa și biopsia. Combinația histeroscopie - examen anatomo-patologic al produsului extras pune diagnosticul de leziune endometrială.

Astfel: din 151 HE simple, 113 au avut diagnostic corect (74,8%), restul au fost luate drept endometru normal; din 36 HE complexe, 20 au avut diagnostic corect (55,5%), restul au fost considerate HE simplă; din 31 HE atipii, 23 au avut diagnostic corect (74,19%)

Histerografia arată imagini necaracteristice, de șvaiter sau miez de pâine. Carac-

terul benign sau malign al leziunii nu poate fi precizat, după cum nici formele de HE nu pot fi identificate separat.

• Cancerul endometrial

FCD a avut valori între 2 și 5, fără vreo legătură între tipul de FCD și cel de cancer. Astfel s-au găsit: 20 cazuri FCD 2; 22 cazuri FCD 3; 10 cazuri FCD 4; 5 cazuri FCD 5.

Ecografia - atrage atenția asupra unei patologii endometriale în primul rând prin grosimea endometrului. Valori peste 5 mm la femeie în menopauză sau peste 10 mm în perimenopauză sau la cele care iau terapie de substituție hormonală determină investigații suplimentare. Dintre cazurile studiate, 71% au avut endometrul îngroșat (40 cazuri din 57).

Histeroscopia - permite punerea diagnosticului, localizarea leziunii, extensia la col și biopsia țintită. A fost realizată în circa 2/3 din cazuri (37 bolnave din 57). Dintre acestea, în 62% cazuri (23 bolnave) s-a pus diagnosticul de certitudine.

Histerografia - poate arăta o leziune canceroasă ca o lacună neregulată, cu contur anfractuos. Efectuarea ei s-a făcut într-un număr foarte redus de cazuri datorită riscului de diseminare al celulelor canceroase și datorită existenței în acest moment a altor metode paraclinice mult mai performante.

DISCUȚII

Pentru hiperplazia endometrială frotiul cito-diagnostic nu are nici o semnificație; ecografia arată endometrul gros (2-12 mm) dar fără o legătură directă cu forma de hiperplazie endometrială, histeroscopia pune diagnosticul în 87% cazuri, iar histerografia nu e specifică

Pentru cancerul endometrial, FCD nu are semnificație specială, ecografia separă normalul de cazurile suspecte prin măsurarea grosimii endometrului, histeroscopia pune diagnosticul în aproape toate cazurile,

dar nu poate arăta invazia miometrului, histerografia este o metodă învechită

Se mai poate lua în discuție riscul de diseminare al celulelor canceroase prin pasajul vascular și transtubar al lichidului de spălare în cazul histeroscopiei și al substanței de contrast în cazul histerografie pentru cancerul endometrial.

CONCLUZII

Nu există metodă paraclinică care să pună singură cu certitudine diagnosticul de hiperplazie sau cancer endometrial. Eco-grafia poate alege cazurile suspecte ce vor fi investigate prin histeroscopie și biopsie.

BIBLIOGRAFIE

1. Haward R. National Cancer Guidance Group. Improving outcome in gynaecological cancers – the manual. *NHS Executive Good Practice Series*, electronic format, 1999; 35-41.
2. Socolov R, Buțureanu Șt, Socolov D. *Ghid de histeroscopie diagnostică și operatorie*. Iași: Ed. Tehnopress, 2005, 90.
3. Hachisuga T, Kaku T, Enjoji M. Carcinoma of the lower uterine segment. Clinicopathologic analysis of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8 (1): 9-22.
4. Tanaka K, Aysuda M, Mobizuki M. Diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia. *Gan To Kagaku Ryoko* 1989; 16 (4): 1598-1604.
5. Buțureanu Șt. *Patologie ginecologică benignă*. Iași: Ed. Institutul European, 2004, 156.
6. Gambrell DR. The role of hormones in the etiology and prevention of endometrial cancer. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13 (4): Oxford: WB Saunders.
7. Blanc B, Boubli L. *Gynecologie*. Paris: Edition Pradel, 1989.

NOUTĂȚI

HER-2 - IMPLICAȚII PROGNOSTICE ÎN CANCERUL DE SÂN FĂRĂ METASTAZE LIMFOGANGLIONARE ȘI STATUS POZITIV PENTRU RECEPTORII HORMONALI

Pacientele cu cancer de sân fără metastaze limfoganglionare și status pozitiv pentru receptori hormonal în timpul terapiei bazate pe estrogeni au prognostic diferit, motiv pentru care s-a realizat evaluarea HER-2 (eng. human epidermal growth factor receptor-2), urmărindu-se aprecierea contribuției statusului pozitiv/negativ HER-2 în evoluția naturală a tumorii. Studiul a fost realizat pe un lot de 230 de persoane, din punctul de vedere al receptorilor pentru estrogen (ER) și progesteron (PR) și al HER-2. Statusul genei HER-2 a fost evaluat pentru 150 de cazuri selectate randomizat (prin hibridizare in situ cromogenică) și pentru cazurile cu rezultate discordante sau neconcludente (prin hibridizare in situ fluorescentă). În situația în care tumora a relevat pozitivitate pentru ER și/sau PR, pacientele au fost tratate cu tamoxifen. Pacientele cu pozitivitate pentru receptori hormonal și supraexpresie HER-2 au avut o evoluție nefavorabilă. Receptori hormonal și expresia HER-2 prezintă valoare prognostică independentă. Rezultatele studiului au indicat faptul că supraexpresia și/sau amplificarea HER-2 conferă un fenotip tumoral agresiv, putând explica lipsa de răspuns la tamoxifen (Peiró G, Adrover E, Aranda FI, Peiró FM, Niveiro M, Sánchez-Payá J. Prognostic implications of HER-2 status in steroid receptor-positive, lymph node-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 780-786).

Irina-Drăga Cărunto

CHIRURGIE

CAZURI CLINICE

HEMANGIOPERICITOM DIAFRAGMATIC GIGANT PREZENTARE DE CAZ

A. Aldea¹, Irina Chiseliță², M. Bosânceanu¹, G. Iosep³, Mihaela Scarlat¹, C. Pricopi¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Clinica de Chirurgie Toracică

Spitalul de Pneumologie Iași

2 Laboratorul de Anatomie Patologică

3 Serviciul ATI

GIANT DIAPHRAGMATIC HEMANGIOPERICYTOMA. A CASE REPORT (Abstract): A 47-year-old man presented with dyspnea and pain in the right lower thorax. The thoracic radiography and the MRI exam were suggestive for a giant tumor located in the right supradiaphragmatic region. Surgical exploration revealed a diaphragmatic pediculated tumor, hypervascularised, weighting 4.8 Kg and measuring about 27 / 18 cm, that was removed with difficulty due to adhesences and bleeding. The hystopatological examination showed multiple capillary and arteriolar vessels, included in masses of round and fusiforme cells (pericytes), having multiple nuclear abnormalities. **Key words** : HEMANGIOPERICYTOMA, DIA-PHRAGM

Hemangiopericitomul (HP) este o tumoră rară cu evoluție lentă. HP poate fi malign sau benign, profil greu de stabilit doar prin examenul histopatologic. După unii autori toate HP ar trebui considerate maligne (1,2). Originea HP se află în "pericite", celule cu caracterile imunohistochimice ale celulelor musculare netede. Aceste celule se găsesc în pereții vaselor de sânge de calibru mic (arteriole și capilare). HP reprezintă 1% din tumorile vasculare (2). Diagnosticul de certitudine este stabilit prin tehnici de imunohistochimie, celulele tumorale fiind pozitive la desmină și la CD34 (3, 4).

CAZ CLINIC

Bolnavul C.G., în vârstă de 47 de ani, este transferat dintr-un serviciu de chirurgie generală în clinica noastră pe data de 5.08.2002 cu diagnosticul de tumoră pulmonară lob inferior drept. La internare,

bolnavul acuza dispnee de efort, transpirații și scădere ponderală de aproximativ 5 kg în ultima lună. Debutul bolii a fost prin dureri articulare, predominant la nivelul genunchilor și la nivelul halucelui drept care au fost interpretate, în urma investigațiilor, ca o osteoartropatie hipertrofică pneumatică Pierre-Marie. Din datele de laborator reținem creșterea VSH (80 mm/1 h), iar testele funcționale respiratorii depistează o insuficiență ventilatorie de tip restrictiv – CV = 2,8 l (64,9%), VEMS = 2,36l (69,4%), IT = 84,2%. Radiografia toracică (fig. 1) a confirmat prezența în regiunea supradiaphragmatică a unei tumori gigante localizată probabil în lobul inferior drept. Datorită imposibilității efectuării examenului computertomografic, examenul RMN descrie o formațiune expansivă supradiaphragmatică dreaptă, voluminoasă, ce ocupă lobul inferior drept și lobul mediu, care se



Fig. 1. Rx toracică standard postero-anterioară ce arată opacifierea treimii inferioare a hemitoracelui drept

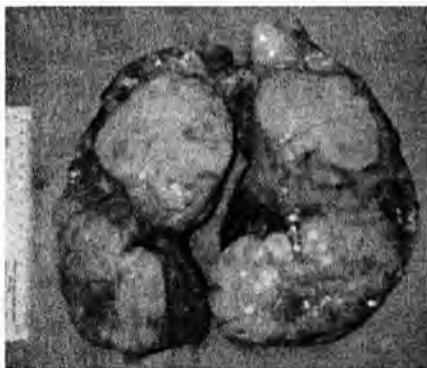


Fig. 3. Piesa operatorie

mulează pe diafragm. Post contrast formațiunea captează contrast paramagnetic intens și neomogen cu arii largi necaptante iar artera lobară inferioară dreaptă pare amputată (sau compresată). În concluzie, aspectele RMN pledează pentru un diagnostic posibil de hamartom, fibrom sau sarcom pulmonar (fig. 2). Pe data de 9.08.2002 se intervine chirurgical prin toracotomie posterolaterală dreaptă prin spațiul VII i.c. Explorarea intraoperatorie relevă pleura liberă în 2/3 superioare ale cavității toracice, plămân drept fără modificări parenchimatoase iar supradiafragmatic se pune în evidență o tumoră de dimensiuni impresionante care coafează fața superioară a hemidiafragmului drept. Tumora prezintă



Fig. 2. Examenul RMN descrie o tumoră masivă localizată în regiunea supradiafragmatică dreaptă

aderențe fibroase, foarte vascularizate, la fața inferioară a lobului inferior drept și la peretele toracic. Decolarea tumorii de aderențele menționate declanșează o sângerare violentă care nu poate fi stopată prin manevre uzuale de hemostază, tumora dovădindu-se a fi un adevărat burete vascular. Se lărgeste incizia care este transformată în toracofrenolaparotomie. Se reușește astfel luxarea tumorii în plagă și se constată că aceasta este ancorată la diafragm prin doi pediculi vasculari importanți care sunt disecați și secționați după care hemoragia a fost stopată. Odată cu rezecția unei roncle din diafragm se reușește îndepărtarea tumorii, în greutate de 4,6 kg, cu diametre de 35/28/25 cm. Aspectul macroscopic, pe secțiune, era de formațiune cenușiu gălbuie presărată cu numeroase lacuri vasculare (fig. 3). Examenul histopatologic la parafină stabilește diagnosticul de hemangiopericitom malign bine diferențiat (fig. 4, 5). Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, bolnavul fiind externat la 10 zile de la internare. De menționat că durerile poliarticulare pe care bolnavul le prezenta anterior internării s-au remis în timp, putând fi interpretate ca făcând parte din sindromul

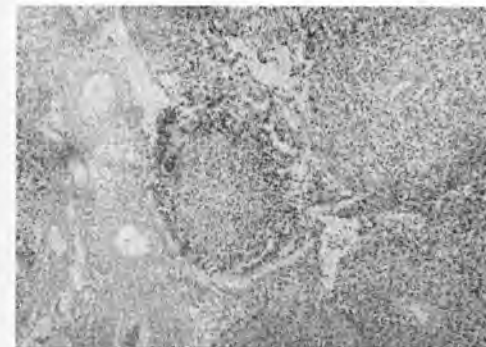


Fig. 4. Microscopie optică: colorație hematoxilină-eozină

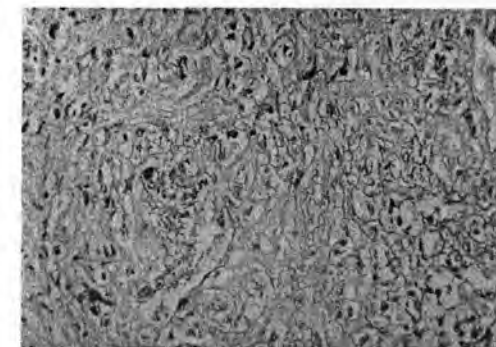


Fig. 5. Impregnație argentică pentru vizualizarea fibrelor de collagen și reticulină

paraneoplazic.

DISCUȚII

HP este o tumoră vasculară foarte rară, fiind menționate în literatură doar câteva cazuri separate de HP primitive și câteva metastatice cu punct de plecare pulmonar. Klefer adună mai puțin de 100 de cazuri de HP cu localizare pulmonară, majoritatea secundare (1,2). El consideră aceste tumori veritabile sarcoame, mai precis 5% dintre ele ar fi chiar sarcoame, diferențierea histologică între hemangiopericitoamele benigne și maligne și chiar de unele sarcoame fiind dificilă. Aspectul macroscopic nu este specific, aceste tumori fiind de dimensiuni variabile, de culoare alb cenușie, cu zone de necroză și hemoragie. Microscopia descrie canale vasculare de tip capilar sau arteriolar, incluse în mase de celule rotunde,

fuziforme, cu atipii nucleare în număr variabil, numărul mitozelor atipice având o valoare predictivă pentru evoluția ulterioară. Diagnosticul de certitudine poate fi stabilit prin tehnici de imunohistochimie, celulele tumorale fiind pozitive la testul cu desmin și CD34. Tratamentul HP este după majoritatea autorilor chirurgical, în formele maligne fiind utilizate radioterapia cu energie înaltă și chimioterapia (Adriamicina). cu rezultate neconcludente (4).

CONCLUZII

Considerăm interesantă prezentarea acestui caz, datorită rarității tumorilor diafragmatice și mai ales a hemangiopericitoamelor (1% din totalul tumorilor vasculare), iar formațiunea a fost de dimensiuni impresionante, ridicând probleme de diagnostic și tactică chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Collet P, Loire R, Guerin JC, Brune J. Apparently primary pulmonary hemangiopericytoma. A propos of 7 cases. *Rev Ma Respir* 1983; 11 (5): 719-727.
2. Brega Massone PP, Leguaglie C, Conti B, Ferra F, Magnani B, Catoldo I. A particular case with long-term follow-up of rare malignant hemangiopericytoma of the lung with metachronous diafragmatic metastasis. *Thoracic Cardiovasc Surg* 2002; 50 (3): 178-180.
3. Cotulbea R, Ghelase F. Patologia chirurgicală a diafragmului. În *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Ed. Medicală, 2001, 1024-1038.
4. Shields WF. *General Thoracic Surgery*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 661-667.
5. Oancea T. *Aspecte de chirurgie de graniță toracoabdominală*, București: Ed. Militară, 1983, 142-157.

LOB HEPATIC ACCESORIU TORSIONAT ȘI INFARCTAT

D. Negru¹, Cornelia Tudorache², Monica Marinescu²,
M. Grigoraș², Felicia Crumpei³, Șt. Georgescu⁴

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Radiologie

4 Clinica I Chirurgie

Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iași

2 Laboratorul de Computer Tomografie

3 Serviciul de Radiologie, Clinica I Chirurgie

TORSION AND INFARCTION OF AN ACCESSORY LIVER LOBE (Abstract): Anatomical abnormalities of the liver are extremely rare. We report a case of a 32 year old female who has admitted with acute epigastric pain and vomiting. Physical exam revealed a mobile mass in right middle abdominal quadrant. Ultrasound and contrast - enhanced CT demonstrated a heterogeneous vascular left sided mass. Small bowel enema shows left jejunal loops displacement. Surgical findings: torsted, congested swelling, attached by a long pedicle to the liver's third segment. Histological examination showed recent hepatic infarction. **Key words:** LIVER, ACCESSORY LOBE, TWISTED, INFARCTION

Pacientă în vârstă de 32 ani, din mediul urban, fără antecedente patologice, se internează în serviciul chirurgical pentru dureri în etajul abdominal superior, mai intense în epigastriu, grețuri și vărsături biliare.

Examenul clinic local relevă un abdomen suplu, mobil cu mișcările respiratorii, depresibil, dureros difuz la palpare, mai intens în mezogastriu, flancul stâng și fosa iliacă stângă, unde se constată o formațiune pseudotumorală, cu diametrul aproximativ 10/7 cm, consistență fermă, imobilă pe planurile profunde, mobilă pe cele superficiale, imprecis delimitată.

Paraclinic, la internare: TGO = 951 U/l, TGP = 930 U/l; postoperator: TGO = 19 U/l, TGP = 83 U/l.

Ecografic: Ficat cu dimensiuni normale, ce conține în segmentul VII o formațiune hiperecogenă, adiacentă la vena cavă infe-

rioară și vena suprahepatică dreaptă, cu dimensiuni: 2,5 cm (hemangiom). În segmentul IV, cu efect de masă asupra veziculei biliare și venei porte, formațiune izoeconică, cu dimensiuni: 4,4/3,2 cm, bine delimitată (adenom). În fosa iliacă stângă și flancul stâng, la 9 - 10 mm paraaortic, o formațiune hiperecogenă, neomogenă, de 10,6/9,8/6 cm, cu discret semnal Doppler în interior și calcificări grosiere (fig. 1).

Tranzit eso-gastro-duodenal: Stomac alungit, cu pliuri îngroșate. Evacuare gastrică în limite normale de timp. Bulb, duoden, normale. Anse jejunale deviate spre stânga, dimensiuni normale. Duodenul și jejunul sunt deviate spre stânga de o masă mediană de aproximativ 10 cm. Cadrul colic opacifiat corect, haustrații de aspect normal (fig. 2).

Examen C.T. abdomino-pelvin nativ + substanță de contrast: Ficat: dimensiuni în limite normale CT, conține la nivelul

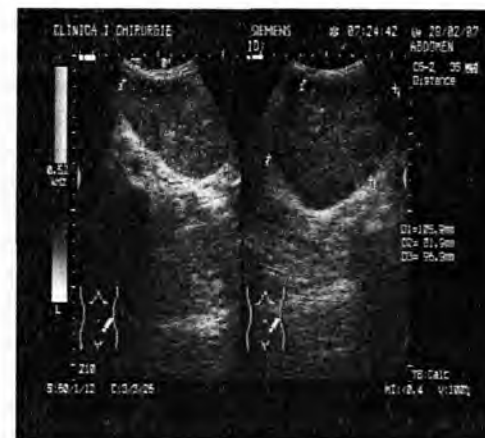


Fig. 1. Ecografie abdominală: formațiune tumorală în fosa iliacă stângă și flancul stâng segmentului IV (anterior de vena portă) o formațiune hipodensă, care își crește moderat și omogen densitatea post contrast, bine delimitată, cu dimensiuni de 3/4/3,5 cm. Formațiunea vine în raport cu vena portă și ramurile portale segmentare pe care le amprentează, fără fenomene de invazie vasculară (caractere predictibile pentru benignitate - adenom?). În vecinătate prezintă o altă leziune infracentimetrică cu aceleași caracteristici (posibil cale biliară?). La nivelul segmentului VIII formațiune hipodensă, care își crește moderat și omogen densitatea post contrast, cu încărcare predominant pe-



Fig. 3. C.T. abdomino-pelvin: leziuni hepatice focale: un adenom și două hemangioame



Fig. 2. Tranzit eso-gastro-duodenal: duodenul și jejunul sunt deviate spre stânga de o masă mediană de aproximativ 10 cm riferică, cu dimensiuni de 2/2/2,5 cm, bine delimitată, care pe secțiunile tardive devine izodensă cu parenchimul hepatic (hemangiom). La nivelul segmentului VII formațiune hiperdensă, neomogenă, cu diametrul maxim 1 cm, relativ bine delimitată (he-



Fig. 4. C.T. abdomino-pelvin: formațiune voluminoasă, situată în hamacul unghiului colic drept

mangiom).

Vena portă în hil: calibrul normal, permeabilă.

Formațiune voluminoasă, hipodensă, bine delimitată, cu perete propriu subțire și septuri în interior, care își crește moderat și omogen densitatea post contrast, mai evident la nivelul septurilor și peretelui (dimensiuni de 6/9/110 cm), situată în cavitatea peritoneală, anterior de antrul gastric, în hamacul unghiului colic drept; vine în raport direct cu peretele colic și colecistul. Nu se poate preciza apartenența de organ.

Formațiunea descrisă vine în raport cu:

- anterior: peretele abdominal antero-lateral și VB;

- anterior și medial cu unghiul hepatic al colonului, colonul transvers și ansele intestinale pe care le amprentează, îngustându-le lumenul, fără fenomene de invazie;

- posterior – D2 (comprimat), capul pancreasului față de care prezintă limită netă de separație, VCI – asupra căreia exercită efect de masă, vena renală dreaptă – permeabilă;

- lateral – colonul ascendent și valva ileo-cecală, asupra căreia exercită efect de masă.

Intraoperator: Formațiune tumorală cu pedicul lung, atașat la segmentul III al lobului hepatic stâng, cu dimensiuni de aproximativ 10/6 cm, brun-roșcată, bine delimitată de un perete fin, pe secțiune având

un aspect cerebriform, ridicând suspiciunea de hemangiom (fig. 5, 6).

Anatomopatologic: Fragmente hepatice cu necroză difuză, structurată, cu membrane celulare și vasculare. Subcapsular se constată infiltrație hemoragică și debut de organizare conjunctivă. Aspectele histopatologice corespund unui infarct hepatic recent.

DISCUȚII

Anomaliile morfologice hepatice sunt rare, pot fi cauzate de dezvoltarea insuficientă ori excesivă a ficatului și includ lobi accesorii, atrofia lobului hepatic stâng, lărgirea procesului omental, rezultând lobul Spigelian, țesut ectopic hepatic în alt organ (1,2). Se pot asocia cu malformații ale altor structuri, în special diafragmatice – hernie diafragmatică, rinichi ectopici. Insuficiența de dezvoltare a lobului hepatic stâng poate cauza volvulusul gastric. Anomaliile lobului hepatic drept pot rămâne asimptomatice sau pot cauza hipertensiune portală (1).

Dezvoltarea în exces a țesutului hepatic determină formarea de lobi accesorii (1). Pot fi localizați în cavitatea abdominală, subhepatic și în ligamentul gastro-hepatic, fiind atașați de ficat prin mezenter (2). O incidență mai mare o are lobul supranumerar Riedel, care este sesil și este localizat la dreapta veziculei biliare (1). Au fost descrise trei localizări supradiafragmatice: în



Fig. 5. Piesa de rezecție



Fig. 6. Piesa de rezecție secționată

sinusul costodiafragmatic drept (cel mai frecvent), supradiafragmatic stâng și în apropierea venei cave inferioare (3).

În literatura de specialitate nu sunt explicații satisfăcătoare cu privire la formarea lobilor hepatici accesorii. Chouke (1932) sugera că aceste insule de țesut hepatic pot fi deplasate în lungul venelor primitive. Această ipoteză pare să fie cea mai convingătoare, datorită complexității variațiilor anatomice venoase, ce pot explica localizările intratoracice și la nivelul cavității abdominale ale lobilor hepatici accesorii (3). Lobii hepatici accesorii nu au predilecție pentru un anumit sex și nici nu s-au descris asocieri cu anomalii cromozomiale (3).

Lobii hepatici supranumerari nu au semnificație clinică, sunt descoperiri întâmplătoare, ca urmare a intervențiilor chirurgicale sau post-mortem, la necropsie. În cazul torsionării pediculului, simptomatologia devine acută, necesitând intervenția chirurgicală în urgență (1). Până în anul 1999 au fost raportate 11 cazuri de lobi hepatici supranumerari pediculați și torsionați (4). Patologia acestui tip de malformație este similară cu cea a ficatului normal din punct de vedere anatomic. Au fost raportate cazuri

de metastaze, chist hidatic, de ciroză, prezente atât în ficat, cât și în lobii accesorii (1,4).

PARTICULARITATEA CAZULUI

Pacientă în vârstă de 32 de ani, cu simptomatologie redusă – vărsături, dureri abdominale, probabil datorită compresiunii extrinseci sau torsionării intermitente a pediculului unei formațiuni abdominale cu mare mobilitate (la examenul clinic și ecografic a fost decelată în hemiabdomenul stâng, iar computer tomografic a fost decelată în hemiabdomenul drept). Probele hepatice s-au normalizat post operator.

Explorările paraclinice preoperatorii nu au putut decela apartenența de organ, care a fost stabilită intraoperator și anatomopatologic.

Prognosticul a fost bun, luând în considerare faptul că lobul hepatic supranumerar pediculat a fost rezecat chirurgical și absența complicațiilor. După 12 zile de spitalizare, respectiv 7 zile postoperator, pacienta a fost externată.

Deși reprezintă o cauză rară, trebuie inclusă în diagnosticul diferențial, în cazul unui pacient cu dureri și masă abdominală.

BIBLIOGRAFIE

1. Popescu I, Zamfir R, Brașoveanu V, Boros M, Herlea V. A rare indication for liver resection. *Revista Societății Române de Chirurgie - Chirurgia* 2005; 1: 75-78.
2. Gaber M. Accessory liver containing metastatic tumour – case report. *Virchow Arch A. Path Anat Histol* 1980; 385: 361-364.
3. Vercelli-Retta J. Fetal supradiaphragmatic accessory liver lobe – report a case and review of the literature. *Virchow Arch A. Path Anat Histol* 1978; 378: 259-263.
4. Koplewitz BZ, Mason DE, Ein SH. Torsion of an accessory lobe of the liver. *Pediatric Radiol* 1999; 11: 26-33.

NEUTROFILUL ÎN PATOLOGIA UMANĂ

O.Bredeștean¹, Al.D.Ciochină², O.C.Mungiu³

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Bioinginerie Medicală

1 Disciplina de Farmacologie

2 Disciplina de Fiziologie normală și patologică

Facultatea de Medicină

3 Disciplina de Farmacologie, Algeziologie

THE NEUTROPHIL IN HUMAN PATHOLOGY (Abstract): The aim of this paper is to present few aspects of neutrophil role in some human diseases. New clinical and experimental findings and challenging hypothesis are briefly review. The major role of neutrophils in host defense is a rapid response to invading microorganisms. To select their targets, neutrophils do not differentiate well between strange and host antigens without the support of soluble components of the immune system. The powerful weapons of neutrophils and the nonspecific response are the two major mechanisms by which they may damage normal tissue. The host-harming potential of the neutrophils is restricted by elimination of the primary event that initiates inflammatory response and by means that inactivate neutrophils. Inactivation of mediators and temporal adjustment in the pattern of chemokines production lowers the neutrophil influx; apoptosis provide safe clearance of dying neutrophils from the inflammatory site. Neutrophils become the major factor for tissue injury if these regulatory mechanisms are disturbed or if the acute episode cannot be resolved. **Key words:** NEUTROPHIL, INFECTION, INFLAMMATION, ARTHRITIS, AUTOIMMUNITY

Rolul major al neutrofilelor în apărarea gazdei îl constituie răspunsul rapid al acestora la agresiunea microorganismelor. Pentru a selecta "țintele", neutrofilele nu diferențiază eficient între antigenele străine și cele ale gazdei fără ajutorul componentelor solubile ale sistemului imun (e.g., anticorpi, complement, citokine). Cele două mecanisme majore prin care neutrofilele pot leza țesutul sunt răspunsul nespecific și armele extrem de puternice de care dispun. Potențialul distructiv al neutrofilelor asupra gazdei este limitat prin eliminarea evenimentului primar care inițiază secvențele inflamatorii cât și prin intervenția mecanismelor care inactivează neutrofilele (e.g., tahifilaxia la mediatorii proinflamatori și apoptoza). Blocarea influxului neutrofilelor

implică inactivarea mediatorilor și schimbarea temporară a "tiparului" producției de chemokine. Apoptoza mediază clearance-ul neutrofilelor muribunde de la locul inflamației. Când aceste mecanisme sunt afectate sau când agresiunea acută nu poate fi rezolvată, neutrofilele se transformă în element predominant de lezare tisulară.

1. INFECȚIA BACTERIANĂ

Lezarea unui țesut în timpul sau după infecția bacteriană poate fi rezultatul parțial al infiltrării și activării excesive a neutrofilelor. De exemplu, în cazul pielonefritelor, un inocul bacterian masiv al parenchimului renal determină o adevărată explozie migratorie extravasculară a neutrofilelor.

Examinarea microscopică a rinichilor infectați evidențiază infiltrări intensive cu neutrofile, degranularea neutrofilelor ce conțin bacterii fagocitate, distrucția tubulară severă și ocluzia capilarelor mici cu "dopuri" leucocitare (1). Studiile care utilizează imagistica CT arată că pacienții cu infecții severe pot dezvolta "cicatrici" renale (2). Experimentele pe modele animale au arătat că cicatrizarea renală după pielonefrite bacteriene acute este rezultatul lezării parenchimului de către neutrofile.

Cicatrizarea renală poate fi prevenită prin depletizarea neutrofilelor sau inhibarea chemotaxisului leucocitar (3). Dovezi indirecte sugerează că tulpinile bacteriene uropatogene, care induc activarea excesivă a neutrofilelor, contribuie la lezarea țesutului și cicatrizarea renală: tulpinile bacteriene asociate cu afectarea renală (*in vivo*), induc o mai mare eliberare extracelulară de elastază și specii reactive ale oxigenului (*in vitro*), decât tulpinile bacteriene care provoacă pielonefrite fără cicatrici renale. Unele tulpini de *Escherichia coli* rezistente la fagocitoză pot declanșa o explozie oxidativă extracelulară, în timp ce tulpinile fagocitate conduc, în mod obișnuit, la producția intrafagozomală de radicali liberi, minimalizând efectele nocive asupra țesuturilor (4). Încălcarea bacteriană la inițierea răspunsului inflamator și expresia fenotipică a bacteriilor (care determină abilitatea de a provoca activarea neutrofilelor și de a rezista la fagocitoză), sunt factori importanți ce contribuie la lezarea țesutului neutrofil-indusă.

2. INFLAMAȚIA INDUSĂ DE LEZAREA TISULARĂ: ISCHEMIA DE REPERFUZIE

Lezarea tisulară după ischemie pare să fie consecința nu numai a hipoxiei tisulare ci și a procesului de reperfuzie care conduce la un răspuns de tip inflamator. După evenimentul ischemic inițial, o varietate de

citokine, componente ale complementului și conținut celular sunt eliberate, activând endoteliul și determinând recrutarea neutrofilelor. Neutrofilele infiltrate sunt o sursă potențială de ROS, enzime proteolitice și citokine care, pe durata reperfuziei, pot juca un rol detrimental. În plus, capilarele pot fi obturate cu neutrofile agregate, împiedicând reperfuzia în teritoriul microcirculației. Câteva studii au arătat rolul patogen al neutrofilelor în injuria ischemică a miocardului, intestinului, mușchiului scheletic, ficatului și rinichiului (5). Ischemia determină retenția și activarea neutrofilelor agravând leziunile pe modelele de rinichi izolat (6). Depleția neutrofilelor atenuează leziunile ischemice de reperfuzie renală la șoareci și șobolani (7). Anticorpii blocați ai ICAM-1 sau β 2-integrinei previn infiltrarea renală cu granulocite indusă de ischemie și protejează rinichiul împotriva leziunilor de reperfuzie la șobolan (8).

Aceleași rezultate au fost obținute prin utilizarea oligonucleotidelor antisens pentru blocarea ICAM-1 (7). În transplantul renal, infiltrarea cu neutrofile în glomeruli (la aproximativ 30 minute după reperfuzia rinichiului recoltat de la cadavru), este asociată semnificativ cu timpul îndelungat de ischemie "la rece", sugerând că funcționarea greșei poate fi influențată de leziuni mediate de neutrofile după reperfuzie (9). În studiile clinice efectuate în legătură cu transplantul renal, inhibarea adeziunii leucocitare cu anti-ICAM-1 sau anti-LFA1 mAb pare să accelereze recuperarea funcției greșei (10). O astfel de abordare terapeutică poate deschide drumul strategiei anti-adezive și în alte forme clinice de ischemie de reperfuzie cum ar fi resuscitarea după hipotensiune sistemică sau după necroza miocardică.

3. INFLAMAȚIA INDUSĂ DE CRISTALE

Inflamația acută gutoasă este consecința

depozitării cristalelor de urat monosodic în articulații. Neutrofilele par să fie efectul major al gutei acute. PMN se acumulează în fluidul articular unde ingeră în mod activ cristalele de urați, agregă și se degranulează.

Inflamația acută gutoasă poate fi prevenită prin depletizarea neutrofilelor sau inhibarea chemotaxisului leucocitar. Reactivitatea considerabilă a suprafeței cristalelor de urați permite acestora să lege proteine solubile și proteine membranare. Cristalele de urați precipitate activează cascade de mediatori umorali cum ar fi complementul și sistemele de activare de contact. Generarea C5a, kalikreinei, bradikininei și plasminei induce chemotaxisul neutrofilelor și permeabilizarea vasculară. Cristalele de urați induc în același timp producția mediatorilor inflamației de către celulele sinoviale (TNF α și IL-8) și de către neutrofile (LTB4 și IL-8) (11).

TNF α și IL-8 induc producția consecutivă de către neutrofile a IL-1b și IL-8, care amplifică influxul leucocitar. Acest mecanism autocrin pare să regleze inițierea și menținerea reacției inflamatorii.

Este interesant că urații inhibă producția de chemokine C-C de către neutrofile ca răspuns la TNF α , prevenind recrutarea celulelor mononucleare (12). Legarea cristalelor de urați la neutrofile este urmată de eliberarea proteazelor lizozomale și super-oxizilor. În plus, fagocitarea acestor cristale (cu potențial membranolic foarte înalt), poate determina perforarea membranelor fagolizozomilor cu eliberarea consecutivă a conținutului acestora și necroză celulară. Oricum, leziunea tisulară indusă de neutrofile pe durata atacului de gută este acută și auto-limitantă.

Desensibilizarea neutrofilelor la factorii chemotactici, inactivarea proteolitică a mediatorilor solubili, producția antagoniștilor citokinelor, cum ar fi IL-1Ra (11), și eliberarea moleculelor anti-inflamatoare, cum ar

fi TGF β , pot diminua activarea leucocitară și influxul PMN.

Modificarea acoperirii proteice a suprafeței cristalului pe durata evoluției inflamației gutoase acute poate să scadă capacitatea cristalelor de urați de a activa leucocitele și poate explica parțial de ce prezența cristalelor intra-articulare nu produce în mod necesar artrită (între atacurile de gută).

4. INFLAMAȚIA INDUSĂ DE COMPLEMENT ȘI STRESS-UL OXIDATIV: HEMODIALIZA

Activarea cascadei complementului a suscitat multă atenție în literatura asupra sistemului imun în legătură cu securitatea dializei. Activarea apare în faza precoce a fiecărei sesiuni de dializă (mai ales calea alternativă) și reflectă strâns biocompatibilitatea membranei de dializă: este observată la membranele de celuloză (cum ar fi cuprofan), dar nu și la membranele sintetice (cum ar fi poliacrilonitril). Producții activați ai complementului, C5a și C3a, original asociați cu sechestrarea neutrofilelor în pulmon, sunt capabili să determine apariția unor indicatori de activare a neutrofilelor și/sau monocitelor induși de dializă care includ activarea proteazei, producția de ROS de către neutrofile, transcripția (dar nu secreția) de citokine pro-inflamatoare, interleukina-1 (IL-1) și TNF $\alpha\beta\gamma$ de către monocite (13).

Generarea masivă de ROS în fața unei deficiențe cronice a sistemelor antioxidante (14) și afectarea profundă a echilibrului dintre citokinele pro-inflamatoare și inhibitorii lor specifici (15), contribuie masiv la complicațiile corelate cu dializa cum ar fi o frecvență crescută a aterosclerozei și artropatia β 2-microglobulin amiloidozică. Din această perspectivă, oxidanții clorinați generați de mieloperoxidază (MPO) par să joace un rol critic (16).

În insuficiența renală acută ischemică la șobolan, activarea cronică a sistemului com-

plementului prin expunerea zilnică a sângelui la membrane de dializă de cuprofan este asociată, histologic, cu creșterea infiltrării cu PMN în parenchimul renal iar funcțional, cu o rezoluție lentă a insuficienței renale acute. Printre pacienții cu insuficiență renală acută care necesită hemodializă, utilizarea membranei de cuprofan (comparativ cu membrana sintetică), conduce la o rezoluție mai înceată a insuficienței renale și o rată de supraviețuire mai scăzută.

5. INFLAMAȚIA INDUSĂ DE COMPLEXELE IMUNE: GLOMERULONEFRITILE MEDIATE DE ANTICORPI

Depunerea de complexe imune în țesuturi activează reacția inflamatorie și este un factor patogenetic cheie în numeroase situații clinice cum ar fi glomerulonefritile, vasculitele imune, artritele și lupusul sistemic. Anticorpii pot fi depozitați în glomeruli fie pentru că circulă sub formă de complexe imune și sunt captați pasiv, fie pentru că se leagă de ținte fixe din glomeruli. Printre modelele experimentale elaborate pentru a studia patogeniza glomerulonefritelor mediate de anticorpi, cel mai larg utilizat este modelul nefritei antiglomerulare a membranei bazale ("antiglomerular basement membrane nephritis" anti-GBM), care este indusă prin injectarea anticorpilor anti-GBM heterologi. În acest model experimental, injectarea suficientă de antiser heterolog împotriva GBM conduce leziuni acute (heterologe) și întârziate (autologe). Fazele autologe rezultă din răspunsul imun al gazdei la Ig anti-GBM heterologe. Cele mai multe studii s-au concentrat asupra fazei heterologe a nefritei anti-GBM.

Faza heterologă este caracterizată prin depunerea imediată de mAc nefrotoxici de-a lungul GBM (în câteva minute), infiltrație tranzitorie cu neutrofile în capilarele glomerulare (maximă la 2 ore), edem al

celulelor endoteliale (care se pot detașa de pe membrana bazală) și prezența leziunilor trombotice. În zilele 1-4, mulți glomeruli prezintă tromboze și necroze segmentare sau globale. Proteinuria apare la 2-4 ore după injectare și este maximă la 8-12 ore. Neutrofilele joacă un rol critic în leziunile glomerulare din faza heterologă deoarece șoarecii depleți de neutrofile sau șoarecii Beige (care sunt deficienți în protein-elastaza neutră leucocitară și catepsina G), nu dezvoltă proteinurie (17). Deficiența de ICAM-1 sau selectină P nu afectează influxul neutrofilelor în aceste modele experimentale (18). Deficiența CD11b/CD18 (CR3), reduce dar nu abolește infiltrația cu neutrofile. Recrutarea neutrofilelor este dependentă de Fc γ iar utilizarea fragmentelor F(ab')₂ a anticorpilor anti-GBM reduce masiv influxul PMN. Depozitele complexelor imune de sub endoteliul fenestrat sunt ușor accesibile celulelor circulante, de aceea s-a sugerat că acumularea inițială a neutrofilelor este dirijată de angajarea receptorului Fc al PMN la complexe imune imobilizate în pereții capilarelor glomerulare. Rolul presupus al complementului în patogeniza fazei heterologe a bolii anti-GBM este sugerat de depunerea componentelor complementului care se suprapune celei a anticorpilor. C5a poate avea rol în chemoatractivă și activarea neutrofilelor; depunerea iC3b pe GBM poate accentua adeziunea neutrofilului în timp ce depozitarea de concentrații sublitice de C5a-9 pe suprafața endotelială poate promova exprimarea la suprafață a selectinei P. Oricum, contribuția complementului este dependentă de doza de anticorpi utilizată (19). Sub un anumit prag al nivelului anticorpilor, complementul acționează sinergic cu anticorpii anti-GBM pentru a induce infiltrarea neutrofilelor și albuminuria. În doze mari, acumularea neutrofilelor este independentă de complement dar proteinuria rămâne parțial dependentă de acesta, așa cum s-a

arătat într-un model experimental utilizând șoareci C3, C4 și C5-deficienți (19). Proteinuria dependentă de complement poate fi pusă în legătură cu interacțiunea CR3 (CD11b/CD18) de pe neutrofile cu fragmentul iC3b al complementului care probabil stabilizează legătura cu complexe imune și favorizează eliberarea granulelor azurofile (18). Într-adevăr, proteinuria este absentă la șoarecii CR3-deficienți în timp ce infiltrația inițială cu neutrofile este numai parțial redusă. Odată atrase în glomeruli, neutrofilele fac contact strâns (cu extensie variabilă), cu fața internă a GBM, împingând lateral celulele endoteliale. Se știe că proteinazele neutrofilelor sunt funcționale în zonele de contact ale neutrofilelor cu partenerii de adeziune, în ciuda prezenței unor puternici inhibitori circulanți. Enzimele PMN pot astfel să fragmenteze GBM și să degradeze heparan sulfat proteoglicanii, *in vitro* și *ex vivo* (20). Experimentele efectuate pe șoareci Beige, care au un defect congenital al granulelor neutrofilelor, au demonstrat implicarea proteazelor PMN în inducerea albuminuriei în faza heterologă a nefritei anti-GBM. În timp ce importanța neutrofilelor în medierea leziunilor glomerulare a fost bine demonstrată în acest model experimental, rămâne să fie elucidate la om rolurile patogene ale PMN în nefritele mediate de complexe imune.

6. INFLAMAȚIA INDUSĂ DE CITOKINE: ARTRITA REUMATOIDĂ

Este cunoscut că artrita reumatoidă (AR) este un proces patologic guvernat, în stadiile incipiente ale acestei boli, predominant de celula T/macrofag, dar celula cu cea mai mare capacitate de a induce leziuni ale articulațiilor este neutrofilul (21). Neutrofilele sunt numeroase în lichidul sinovial și țesutul articular încă din stadiile incipiente ale artritei reumatoide și pe du-

rata exacerbărilor acute ale bolii. PMN se concentrează la joncțiunea țesut grăos articular-cartilaj, sediul inițial al eroziunii cartilajului. Se crede că PMN contribuie direct la deteriorarea cartilajului prin serin și metaloproteaze (22), cât și prin producția de ROS și oxidanți clorinați (21). Trebuie accentuat asupra importanței citokinelor (derivate din neutrofil și macrofag), existente în cantități mari în fluidele sinoviale (de exemplu IL-1b, IL-6, TNF α , TGF β , și IL-8). *In vitro*, injuria cartilajului mediată de neutrofile este modulată de citokine, de exemplu TNF α . *In vivo*, rolul major al TNF α în patogeneza AR a fost demonstrat printr-un studiu clinic care a utilizat anticorpi anti-TNF (23). Se pare că TNF α este un stimulator important al neutrofilelor la nivelul articulațiilor pacienților cu AR, determinând amplificarea răspunsului inflamator și contribuind la lezarea țesutului.

O altă citokină care joacă un rol crucial în atragerea neutrofilelor este IL-8. Eliberată abundant de condrocite, citokina difuzează spre suprafața articulară generând un gradient chemotactic. Deși IL-8 singură nu exercită efect direct pe cartilaj, ea induce o distrucție rapidă a acestuia în condițiile prezenței neutrofilelor (24), probabil datorită eliberării de către PMN a oxidanților și proteazelor. Condrocitele umane sunt, de asemenea, o sursă majoră de oxid nitric (NO); ele exprimă isoforma inductibilă a NO sintazei (iNOS) și NO alături de ROS pot, teoretic, să promoveze degradarea cartilajului.

Este încă în dezbatere întrebarea dacă neutrofilul în AR diferă (fie funcțional fie în expresia moleculară), de neutrofilele non-reumatoide. Unele studii au raportat că neutrofilele reumatoide circulante prezintă activare anterioară, având expresie accentuată a unor receptori (Fc γ RI, CR1, CR3, și CR4), capacitate crescută de migrare, degranulare și producție de anioni superoxid (24).

În ceea ce privește strategiile terapeutice elaborate pentru AR, este de notat că (1) cele mai frecvent utilizate medicamente antiinflamatoare (de exemplu corticosteroizii și antiinflamatoarele non-steroidale, sărurile de aur, sulfasalazina sau D-penicilamina), exercită efecte profunde asupra funcțiilor efectoare ale neutrofilului; (2) printre medicamentele aflate în studiu pentru AR, câteva sunt specific destinate să țină moleculile neutrofilului, de exemplu molecule anti-adezive și/sau de activare a PMN (de exemplu anticorpi anti-citokine) (25).

7. ANTICORPII CITOPLASMATICI ANTINEUTROFIL ȘI VASCULITELE: AUTOIMUNITATEA ÎMPOTRIVA COMPONENTELOR NEUTROFILULUI

Se acceptă acum că proteinele granulare ale neutrofilului sunt ținte antigenice pentru anticorpii citoplasmatici (ANCA), găsiți în serul pacienților cu vasculite necrozante sistemice. Patogenia vasculitelor ANCA- asociate este necunoscută. Oricum, nu există dovezi pentru localizarea complexelor imune vasculare (26).

Diagnosticul ANCA se bazează pe aspectul imunofluorescent observat prin microscopie cu imunofluorescență indirectă a PMN fixate cu alcool. ANCA poate fi împărțit într-un grup evidențiat prin colorație citoplasmatică (C-ANCA) și un grup evidențiat prin colorație perinucleară (P-ANCA) (27). Studiile privind specificitatea antigenică au avut ca scop identificarea proteinelor recunoscute de ANCA. Se pare că majoritatea C-ANCA reacționează cu

PR3, deși în câteva cazuri pot fi direcționate împotriva BPI, elastazei, sau catepsinei G (28). Împotriva dificultăților de clasificare a sindroamelor vasculitice, corelația între expresia clinică a granulomatozei Wegener și reactivitatea ANCA a stabilit acum că PR3 este ținta autoantigenică (29). Granulomatoza Wegener este o boală multisistem caracterizată prin granuloame ale tractului respirator și vasculită sistemică necrozantă (30). Ținta antigenică majoră a P-ANCA o reprezintă mieloperoxidaza. Anti-MPO a fost inițial descris la pacienții cu poliangeită microscopică și glomerulonefrită necrotică idiopatică (ce poate fi considerată ca o formă limitată la nivel renal a unei vasculite sistemice). În sindromul Churg-Strauss, cu istoric de astm și hipereosinofilie asociate cu vasculita vaselor mici, sunt prezinți anticorpii anti-MPO (31). Este în continuare în dezbatere dacă ANCA este un epifenomen serologic sau joacă un rol patogen în evoluția bolii (32). Corelația dintre titrul anticorpilor ANCA și activitatea bolii sugerează că ANCA poate fi implicată direct în evoluția clinică a bolii.

Multe studii s-au concentrat pe activarea ANCA a neutrofilelor, *in vitro*, și lezarea consecutivă a celulelor endoteliale. Legarea ANCA la "țintele" lor determină activarea "exploziei" oxidative, degranulare, și secreția citokinelor de către neutrofile și monocite (33). Legarea ANCA presupune angajarea receptorilor Fc γ (34).

Oricum, ipotezele care postulează rolul patogen al ANCA trebuie să explice cum sunt capabili ANCA să interacționeze, *in vivo*, cu țintele antigenice care sunt sechestrare în citoplasma neutrofilelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Ivanyi B, Rumpelt HJ, Thoenes W. Acute human pyelonephritis: Leukocytic infiltration of tubules and localization of bacteria. *Virchows Archiv A, Pathol Anat Histopathol* 1988; 414: 29-37.
2. Meyrier A. Frequency of development of early cortical scarring in acute primary pyelonephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 696-703.

3. Tardif M, Beauchamp D, Bergeron Y et al. L-651,392, a potent leukotriene inhibitor, controls inflammatory process in *Escherichia coli* pyelonephritis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1994; 38: 1555-1560.
4. Lock R, Dahlgren C, Linden M et al. Neutrophil killing of two type 1 fimbriabearing *Escherichia coli* strains: Dependence on respiratory burst activation. *Infect Immun* 1990; 58: 37-42.
5. De Greef KE, Ysebaert DK, Ghielli M, et al. Neutrophils and acute ischemia-reperfusion injury. *J Nephrol* 1998; 11: 110-122.
6. Linas SL, Whittenburg D, Parsons PE et al. Ischemia increases neutrophil retention and worsens acute renal failure: Role of oxygen metabolites and ICAM 1. *Kidney Int* 1995; 48: 1584-1591.
7. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury. *J Clin Invest* 1996; 97: 1056-1063.
8. Rabb H, Mendiola CC, Saba SR et al. Antibodies to ICAM-1 protect kidneys in severe ischemic reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Comm* 1995; 211: 67-73.
9. Koo DD, Welsh KI, Roake JA et al. Ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation: An immunohistochemical analysis of changes after reperfusion. *Am J Pathol* 1998; 153: 557-566.
10. Hourmant M, Bedrossian J, Durand D et al. A randomized multicenter trial comparing leukocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globulin as induction treatment in first kidney transplantations. *Transplantation* 1996; 62: 1565-1570.
11. Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T et al. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest* 1998; 78: 559-569.
12. Hachicha M, Naccache PH, McColl SR. Inflammatory microcrystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein 1 and interleukin 8 by human neutrophils: A possible mechanism of neutrophil recruitment to sites of inflammation in synovitis. *J Exp Med* 1995; 182: 2019-2025.
13. Schindler R, Lonnemann G, Shaldon S et al. Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. *Kidney Int* 1990; 37: 85-93.
14. Céballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Mérad-Boudia M et al. Glutathione antioxidant system as a marker of uremia progression and oxidative stress in chronic renal failure. *Free Rad Biol Med* 1996; 21: 845-863.
15. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT et al. Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T-cells, B-cells, and monocytes. *J Immunol* 1995; 154: 882-892.
16. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524-2532.
17. Schrijver G, Bogman MJ, Assmann KJ et al. Anti-GBM nephritis in the mouse: Role of granulocytes in the heterologous phase. *Kidney Int* 1990; 38: 86-95.
18. Tang T, Rosenkranz A, Assmann KJM et al. A role for Mac-1 (CD11b/CD18) in immune complex-stimulated neutrophil function in vivo: Mac-1 deficiency abrogates sustained Fc gamma receptor-dependent neutrophil adhesion and complement-dependent proteinuria in acute glomerulonephritis. *J Exp Med* 1997; 186: 1853-1863.
19. Sheerin NS, Springall T, Carroll MC, Hartley B, Sacks SH. Protection against anti-glomerular basement membrane (GBM)-mediated nephritis in C3- and C4-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 403-409.
20. Heeringa P, Van Den Born J, Brouwer E et al. Elastase, but not proteinase 3 (PR3), induces proteinuria associated with loss of glomerular basement membrane heparan sulphate after in vivo renal perfusion in rats. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 321-329.
21. Edwards SW, Hallett MB. Seeing the wood for the trees: The forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1997; 18: 320-324.

22. Larbre JP, Moore AR, Da Silva JA, Iwamura H, Ioannou Y, Willoughby DA. Direct degradation of articular cartilage by theumatoid synovial fluid: Contribution of proteolytic enzymes. *J Rheumatol* 1995; 21: 1796-1801.
23. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1105-1110.
24. Pillinger MH, Abramson SB. The neutrophil in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 1995; 21: 691-714.
25. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 151-160.
26. Csernok E, Muller A, Gross WL. Immunopathology of ANCA-associated vasculitis. *Int Med* 1999; 38: 759-765.
27. Hofman P, Selva E, Le Negrato G et al. CD10 inhibitors increase f-Met-Leu-Phe-induced neutrophil transmigration. *J Leukocyte Biol* 1998; 63: 312-320.
28. Halbwachs-Mecarelli L, Nusbaum P, Noel LH et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against cathepsin G in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 79-84.
29. Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ. The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 188-195.
30. Hagen EC, Ballieux BE, Van Es LA, Daha MR, Van Der Woude FJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: A review of the antigens involved, the assays, and the clinical and possible pathogenetic consequences. *Blood* 1993; 81: 1996-2002.
31. Kallenberg CG, Tervaert JW. What is new with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Diagnostic, pathogenetic and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 307-315.
32. Salant DJ. ANCA: Fuel for the fire or the spark that ignites the flame? *Kidney Int* 1999; 55: 1125-1127.
33. Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP, Wewers MD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fc gamma receptors. *J Clin Invest* 1997; 100: 1416-1424.
34. Kocher M, Edberg JC, Fleit HB, Kimberly RP. Antineutrophil cytoplasmic antibodies preferentially engage Fc gammaRIIIb on human neutrophils. *J Immunol* 1998; 161: 6909-6914.

NOUTĂȚI

SECHELE RENALE LA COPII CU BOALĂ KAWASAKI

Un grup de cercetători din Taiwan au efectuat un studiu prospectiv într-un centrul medical universitar, pentru evaluarea inflamației renale și a sechelelor acesteia la copiii cu boală Kawasaki (KD). Un grup de 50 de copii au fost incluși în studiu, iar după această, toți au efectuat scintigrafie cu ^{99m}Tc DMSA renal SPECT. Pacienții cu inflamație renală au efectuat încă un test ^{99m}Tc DMSA renal SPECT la un interval mai mare de 6 luni pentru a evalua sechelele. Au fost identificați 26 și 50 pacienți (52%) cu focare de inflamație. Nu a fost regăsită nici o relație semnificativă între parametrii clinici sau de laborator și afectarea renală în KD, cu excepția prezenței leziunilor coronariene. Deși toți pacienții au fost fără simptomatologie clinică, repetarea la 6 luni a ^{99m}Tc DMSA renal SPECT a arătat cicatrici renale la 11 din 24 pacienți (46%). Pacienții cu ecografie renală anormală inițial presupun un mare risc de a dezvolta cicatrici. Boala Kawasaki nu este limitată la impactul potențial pe termen lung asupra arterelor coronare dar, de asemenea, include și formarea de cicatrici renale (Wang JN, Chiou YY, Chiu NT et al. Renal scarring sequelae in childhood Kawasaki disease. *Ped Nephrol* 2007; 22 (5): 685-689).

Mihaela Munteanu

NEW INSIGHT INTO NITRIC OXIDE INVOLVEMENT IN REGULATION OF AIRWAYS SMOOTH MUSCLE TONE

Irina Luciana Dumitriu¹, B.C. Petrescu², Mihaela Beatrice Gurzu³,
B. Gurzu¹, Simona Mihaela Slătineanu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Medicină

1 Departmentul de Fiziologie
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Departmentul de Oftalmologie
3 Spitalul Clinic de Recuperare Iași

NEW INSIGHT INTO NITRIC OXIDE INVOLVEMENT IN REGULATION OF AIRWAYS SMOOTH MUSCLE TONE (Abstract): All three isoforms of NO synthases (NOS) were localised in the lung and are involved in regulation of airways and pulmonary vessels smooth muscle tone and inflammatory response. The participation of nitric oxide in the regulation of airways smooth muscle hasn't been understood yet. **Material and method:** We studied age-related variation of NO secretion on three lots of bronchi rats: young (4-6 weeks), adults (2-3 months), old (12-14 months). The implied of NO synthesis on airways smooth muscle tone was indirectly investigated by blocking NOS with N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). **Results:** Pre-treatment of isolated bronchi rings with 0.1 mM L-NAME amplified both tonic contractions induced by cumulative doses of acetylcholine (0.1 nM - 1mM) and various doses of angiotensin II (10 nM - 10 μM). L-NAME actions were lower on old than young rats: at least two times for ACh and three times for Ang II. These results suggest that NO actions decrease with the age. Decrease of NO activity on airways was described in pathological states like asthma. **Conclusions:** Decrease of NO activity would generate increase of airway smooth muscle tone and would explain partially aging changes on airway reactivity. **Key words:** NITRIC OXIDE, BRONCHI, ANGIOTENSIN, ACETYLCHOLINE

Monoxidul de azot sau oxidul nitric (NO) a fost mult timp considerat ca fiind doar un poluant atmosferic (1). Identificarea implicațiilor funcționale deosebite ale NO în multiple procese fiziologice cum ar fi reglarea tonusului vascular, neurotransmisia sinaptică, liza celulelor tumorale, eliberarea unor hormoni, modularea funcției imune sau agregarea plachetară a schimbat percepția asupra NO (2,3,4). NO este generat prin oxidarea azotului, a grupării guanidin-terminale a L-argininei în prezență de O₂ și NADPH (nicotin amid dinucleotid fosfat) sub acțiunea nitric oxid sintetazei (NOS)

(5). Au fost izolate și clonate mai multe izoforme distincte ale NOS: constitutive (NOS neuronală/NOSn/NOS I/NOS 1 și NOS endotelială/NOSe/NOS III/NOS 3) și inducibilă (NOSi/NOS II/NOS 2). NOS se găsesc într-o varietate de tipuri celulare pulmonare incluzând celule epiteliale, macrofage, neutrofile, mastocite, neuroni, fibroblaste, celule musculare netede, celule endoteliale vasculare cooperând în reglarea tonusului mușchiului neted din căile aeriene și vasele pulmonare, precum și în reglarea răspunsului inflamator (6,7).

Există cercetări care susțin modificarea

reactivității bronșice pe măsură ce se înaintază în vârstă (8,9). În studiul de față a fost investigată implicarea NO în efectele bronhoconstrictoare ale acetilcolinei (ACh) și angiotensinei II (Ang II) (bronhoconstrictori cunoscuți), cât și variația activității NO în raport cu vârsta la nivelul bronhiilor de șobolan.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru obținerea inelelor de bronhie cu epiteliu intact s-au utilizat trei loturi de șobolani: tineri (4-6 săptămâni), adulți (2-3 luni) și vârstnici (12-14 luni), masculi, de rasă Wistar, crescuți în condiții identice de laborator.

Inelele de bronhie de șobolan au fost recoltate, curățate de țesut conjunctiv, și echilibrate în băi de organ prin metodele și în condițiile experimentale descrise anterior (10).

Pentru a studia reactivitatea preparatelor precum și pentru a obține contracția martor funcție de care au fost exprimate efectele contractile ale principiilor biologice active studiate, după echilibrare inelele au fost tratate cu acetilcolină (ACh) 10 μM (concentrație în baia de organ). Experimentele s-au efectuat pe inele capabile de contracții reproductibile la administrarea

repetată de ACh, adică răspund prin contracții fără variații mai mari de 10% după stabilizare sau la administrarea ACh la sfârșitul experimentului. Preparatele fără contracții reproductibile au fost îndepărtate.

Participarea sintezei de NO la reglarea tonusului mușchiului neted din căile aeriene a fost investigată indirect prin blocarea NO sintetazelor cu N-omega-nitro-L-arginine metil ester (L-NAME). S-au administrat concentrații cumulative de ACh (0.1 nM - 1mM) la 15 minute după administrarea de doze diferite de Ang II (10 nM - 10 μM) în prezența/absența 0.1 mM L-NAME.

Rezultatele obținute au fost exprimate procentual față de contracția de control indusă de ACh 10 μM (considerată a fi 100%). Pentru obținerea numărului de experimente au fost utilizate inele bronșice de la diferite animale, fiecare inel fiind utilizat doar pentru un singur experiment (n≥6, medie (D.S)). Semnificația statistică a rezultatelor a fost evidențiată utilizând testul de varianță ANOVA completat cu metoda Bonferroni (softul SigmaStat, Jandel Corporation). Valorile p<0,05 au fost considerate semnificative statistic.

Angiotensina II, acetilcolina, N-omega-nitro-L-arginine metil ester (L-NAME) au fost achiziționate de la firma Sigma-Aldrich, St. Louis, SUA. Peptidul angiotensinic a

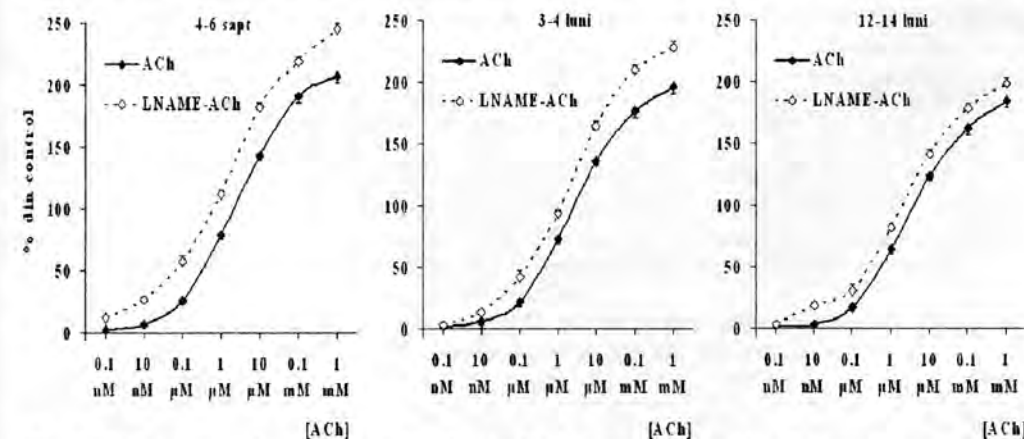


Fig. 1. Efectele constrictoare ale acetilcolinei (ACh) în prezența (cercuri goale) sau absența (cercuri pline) L-NAME la nivelul inelelor de bronhie de șobolan de diferite vârste

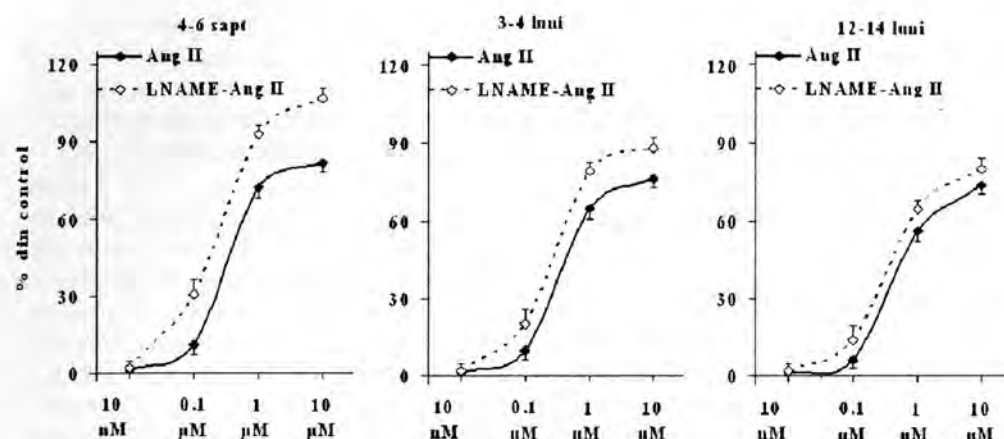


Fig. 2. Efectele constrictoare ale angiotensinei II (Ang II) în prezența (cercuri goale) sau absența (cercuri pline) L-NAME la nivelul inelelor de bronhie de șobolan de diferite vârste

fost păstrat pe durata experimentului sub formă de soluții stoc (concentrație de 10^{-3} M) la congelator, fiind decongelate și utilizate înaintea derulării protocolului experimental din ziua respectivă. Diluțiile utilizate au fost realizate folosind ser Krebs-Henseleit.

REZULTATE

Atât ACh (doze cumulative) cât și Ang II (doze unice) determină contracții dependente de doză ale inelelor de bronhie de șobolan (fig. 1, fig. 2).

Blocarea sintezei de NO prin pretratarea cu L-NAME (inhibitor al NOS) amplifică

dependent de vârstă contracțiile inițiate de ACh și Ang II (tab. I).

Efectele L-NAME de stimulare a bronhoconstricției Ang II-induse sunt mai puternice la șobolanii tineri comparativ cu șobolanii vârstnici (tab. II).

DISCUȚII

ACh și Ang II sunt două principii biologice active cu efecte bronhoconstrictoare bine cunoscute. Efectele contractile ale ACh la nivelul bronhiei de șobolan sunt mediate de receptorii muscarinici M_3 și M_2 (11). Legarea ACh la receptorul M_2 determină activarea proteinei G_i cu inhibarea conse-

TABELUL I

Diferențele dintre contracțiile induse de ACh în prezența L-NAME comparativ cu efectele contractile ale ACh la șobolani de diferite vârste

ACh	0.1 nM	10 nM	0.1 μM	1 μM	10 μM	0.1 mM	1 mM
4-6 sapt.	9.97	20.00	31.50	33.10	39.20	27.70	37.70
3-4 luni	1.47	7.60	20.00	20.70	28.40	33.10	31.50
12-14 luni	1.47	5.40	13.10	17.70	17.28	16.20	13.90

TABELUL II

Diferențele dintre contracțiile induse de Ang II în prezența L-NAME comparativ cu efectele contractile ale Ang II la șobolani de diferite vârste

Ang II	10 nM	0.1 μM	1 μM	10 μM
4-6 sapt.	0.80	19.70	20.67	25.83
3-4 luni	0.62	10.30	14.40	11.80
12-14 luni	0.88	7.70	8.50	6.30

cutivă a adenilat ciclazei (prin α_i). Activarea receptorului M_3 de către ACh induce activarea fosfolipazei C prin intermediul α_q . De asemenea, au fost descrise și alte căi de semnalizare ale ACh cum ar fi sensibilizarea aparatului contractil la calciu prin Rho/Rho-kinază, de către α_i , α_q , dimerul $\beta\gamma$ activate. Ang II induce bronhoconstricție și este un posibil mediator al astmului bronșic (12). Contracția Ang II indusă la nivelul inelelor izolate de bronhie de șobolan este mediată de AT_1R /proteina G_q /Rho-kinază.

NO și alți oxizi de azot pot relaxa mușchiul neted al căilor aeriene (13,14). În celula musculară netedă NO activează guanilat ciclaza care va sintetiza GMPc din GTP. GMPc astfel format poate activa protein kinaza G (PKG), poate activa canale ionice de clor și bloca canale ionice de sodiu sau poate lega proteine specifice (cGMP binding proteins). Efectele bronhodilatatoare ale NO sunt în cea mare parte mediate de protein kinaza dependentă de GMPc, adică protein kinaza G (15). Protein kinaza G activată de NO poate determina scăderea calciului liber intracitoplasmatic ($[Ca]_{ic}$) și relaxarea celulelor musculare netede pe mai multe căi: (1) fosforilarea fosfolambdanelor activează SERCA (*Sarco(Endo)Plasmic Reticulum* Ca^{2+} ATPase) și amplifică transportul activ al calciului din citoplasmă în reticulul sarcoplasmic; (2) deschiderea canalelor de potasiu activate de calciu (K_{Ca}) urmată de efluxul potasiului din celulă, hiperpolarizarea membranei celulare, scăderea influxului de calciu prin canalele L voltaj dependente (L_{Ca}); (3) fosforilarea și inhibarea L_{Ca} .

Atât ACh cât și Ang II determină con-

tracții dependente de doză ale inelelor de bronhie de șobolan. Blocarea sintezei de NO prin pretratarea cu L-NAME amplifică, funcție de vârstă, contracțiile inițiate de ACh și Ang II. După cum se poate observa în tabelul I amplificarea (medie $\pm$ SEM) contracțiilor induse de ACh de către pretratarea cu L-NAME este de $28.45 \pm 3.92\%$ la șobolanii tineri, de $20.39 \pm 4.55\%$ la șobolanii adulți și scade la doar $12.15 \pm 2.37\%$ la șobolanii vârstnici. În cazul Ang II, efectele amplificatoare ale inhibitorului NOS sunt (medie $\pm$ SEM): $16.75 \pm 5.48\%$ la șobolanii tineri, $9.28 \pm 3.01\%$ la șobolanii adulți și $5.85 \pm 1.72\%$ la șobolanii vârstnici. Deci, efectele NO asupra bronhoconstricției induse de ACh sunt de 2 ori mai mici la șobolanii vârstnici comparativ cu șobolanii tineri sau adulți. Bronhoconstricția Ang II – indusă este infuențată în mai mică măsură de sinteza locală de NO decât în cazul ACh. Cu toate acestea, participarea NO la modularea contracției induse de Ang II scade cu vârsta mult mai drastic: de două ori la șobolanii adulți și de trei ori la șobolanii vârstnici comparativ cu șobolanii tineri.

CONCLUZII

Aceste rezultate indică scăderea cu vârsta a activității NO. Reducerea activității NO în căile aeriene este cunoscută ca și factor implicat în hiperreactivitatea bronșică din diverse situații patologice cum ar fi astmul bronșic. În aceste circumstanțe scăderea activității NO ar realiza creșterea tonusului musculaturii netede bronșice și ar putea explica în bună măsură particularitățile reactivității bronșice la vârste avansate.

BIBLIOGRAFIE

1. Norman V, Keith CM. Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* 1965; 205: 915-916.
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327 (6122): 524-526.

3. Bredt DS and Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 9030-9033.
4. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87 (13): 5193-5197.
5. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Herman AG. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature* 1990; 345 (6273): 346-347.
6. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510-1513.
7. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 371-377.
8. Wills-Karp M. Age-related changes in pulmonary muscarinic receptor binding properties. *Am J Physiol* 1993; 265: L103-L109.
9. Preuss JMH, Goldie RG. Age-related changes in muscarinic cholinergic function in guinea-pig and rat airways. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999; 360: 179-186.
10. Dumitriu IL, Gurzu B, Slătineanu SM, Costuleanu M, Petrescu Gh. Interactions between angiotensin I and acetylcholine on rat left main bronchial rings. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2006; 122 (1): 186-191.
11. Sakai H, Shirai T, Yamamoto M, Chiba Y, Misawa M. Involvement of M3 muscarinic receptors in ACh-induced increase in membrane-associated RhoA of rat bronchial smooth muscle. *Biol Pharm Bull* 2005; 28 (4): 625-628.
12. Brown AJ, Nally JE. Hydrocortisone abolishes the angiotensin II-mediated potentiation of endothelin-1 in bovine bronchi. *Clin Sci* 2001; 100 (1): 19-23.
13. Gaston B, Drazen JM, Jansen A et al. Relaxation of human bronchial smooth muscle by S-nitrosothiols in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 978-984.
14. Perkins WJ, Pabelick C, Warner DO, Jones KA. cGMP-independent mechanism of airway smooth muscle relaxation induced by S-nitrosoglutathione. *Am J Physiol* 1998; 275 (2 Pt 1): C468-474.
15. Lincoln TM, Dey N, Sellak H. Signal Transduction in Smooth Muscle. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1421-1430.

NOUTĂȚI

POTENȚIALUL DE DEZVOLTARE ÎN PRIMII 5 ANI DE VIAȚĂ LA COPIII DIN ȚĂRILE ÎN CURS DE DEZVOLTARE

Numeroși copii cu vârste sub 5 ani din țările în curs de dezvoltare sunt expuși la mai mulți factori de risc cum ar fi: sărăcia, nutriția inadecvată, starea precară de sănătate și mediul de viață nestimulativ, care le afectează negativ dezvoltarea cognitivă, motorie și socio-afectivă. Autorii au identificat alți doi factori - prevalența accidentelor în primii ani de viață și numărul de persoane care trăiesc sub pragul minim de sărăcie - ce pot fi folosiți ca indicatori ai unei dezvoltări deficitare. Cei doi indicatori se asociază puternic cu o dezvoltare cognitivă deficitară, respectiv cu performanțe educaționale reduse. Se estimează că, prin folosirea celor doi indicatori, pot fi identificați peste 200 de milioane de copii cu vârste sub cinci ani, care nu își ating potențialul maxim de dezvoltare. Cei mai mulți dintre acești copii trăiesc în sudul Asiei și în Africa sub-Sahariană. Copiii dezavantajați din aceste regiuni vor avea performanțe reduse la școală și în consecință venituri reduse ca adulți, care, asociate cu rată mare a fertilității vor genera o îngrijire deficitară copiilor lor, contribuind astfel la transmiterea intergenerațională a sărăciei (Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 60-70).

F.D. Petrariu

RELAXATION AND POLARIZATION OF PRECONTRACTED RAT AORTIC SMOOTH MUSCLE BY SODIUM NITRITE AND AN L-TYPE CHANNEL BLOCKER

D.N. Șerban, Ionela Lăcrămioara Șerban, Cristina Oprea, Gh. Petrescu

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași

School of Medicine

Department of Physiology

RELAXATION AND POLARIZATION OF PRECONTRACTED RAT AORTIC SMOOTH MUSCLE BY SODIUM NITRITE AND AN L-TYPE CHANNEL BLOCKER (Abstract): Membrane potential (MP) is essential for smooth muscle (SM) contraction, mainly by determining the activity of L-type Ca^{2+} channels (Ca_L). Although a widely used SM model, there are few electrophysiology studies in rat aorta. **Aim:** We investigated the mechanism of SM relaxation induced by NaNO_2 in comparison with a Ca_L blocker. **Method:** The dynamic MP-force relation was studied in de-endothelised rat aorta rings during contraction by 40 mM K^+ or 0.01 mM phenylephrine (PHE) and relaxation by 0.01 mM methoxy-verapamil (D600) or 0.1 mM NaNO_2 . **Results:** We confirm data on resting MP and depolarization by K^+ or PHE. MP and Ca_L are essential for K^+ contraction and have little involvement in PHE contraction. NaNO_2 polarization is not positively correlated with the relaxing effect. **Conclusions:** Our studies on the MP-force relation provide novel information regarding the excitation-contraction coupling in SM. Polarization seems to be just an additional mechanism within nitrite-induced relaxation and may not involve K^+ channel activation. **Key words:** RAT AORTA, SMOOTH MUSCLE, MEMBRANE POTENTIAL, NITRITE, L-TYPE CALCIUM CHANNELS, D600, PHE-NYLEPHRINE

Membrane potential (MP) is essential for smooth muscle (SM) contraction, mainly by determining the activity of L-type calcium channels (Ca_L). Vasoactive agents influence cytosolic Ca^{2+} by interfering with multiple plasmalemmal and reticular Ca^{2+} fluxes, so that Ca_L and MP may have a variable contribution therein, but the MP-force relation is clearly a basic SM feature (1,2). Adrenoceptor-mediated signaling and the mechanisms of vasodilation by nitro-compounds are complex and partially understood (3,4,5).

We recorded force and MP in rat aortic SM, in steady-state conditions and during depolarization by high K^+ or α_1 adrenoceptor activation by PHE, followed by block

of Ca_L by methoxy-verapamil (D600) or block of guanylate cyclase and K^+ channel activation by NaNO_2 .

MATERIALS AND METHODS

Thoracic aorta rings (~2 mm) from male adult Wistar rats (~200 g) were de-endothelised and equilibrated under 2 g, for 90 minutes (HCO_3^- buffer; 37°C; pH=7.2-7.4; guanethidine 0.01 mM). The horizontal myograph (JP Trading) and microelectrode amplifier (Axon Instruments) were PC-inline via an AD converter (Keithley-Metra-byte). We used glass (Clark) microelectrodes (Ag/AgCl; KCl 3M; 40-60 MΩ); tips flexible enough (24 of 32) for MP recording

with rapid force changes (6). SM cell membrane impalement lead to a sharp deflection of the MP trace, followed (2) by an immediate period of small fluctuations (< 10 mV; < 1 minute), then by trace stabilization (< 2 mV; 5 minutes).

In each aorta ring the resting MP was tested in 3 cells, then we applied 0.01 mM PHE (Sigma) or 40 mM K^+ ; electrode kept for 10 minutes contraction plateau. Two other cells were impaled with a new electrode, then 0.1 mM D600 (Sigma) or 1 mM $NaNO_2$ were added; a third electrode was used after 10 minutes relaxation plateau. In plateaus MP was averaged for 60 seconds; for MP

vs. force dynamics the cursor procedure was used. Data are expressed as mean $\pm$ SD and tested by for statistical significance (t-test). Other details of the experimental procedures have been published previously (2,5).

RESULTS

Resting MP in all experimental series was similar ($p > 0.1$) to the pooled value (-49.5 ± 1.6 mV; $n=72$) and to other observations (2, 7-10). Ca^{2+} -dependent fluctuations of MP and force at rest (7) were not confirmed. Contraction by K^+ 40 mM (fig. 1) started at a depolarized MP ($n=12$; $p < 0.01$) and reached maximum after MP stabilized

($p > 0.1$); -14.2 ± 4.1 mV ($n=12$) vs. -13.9 ± 1.5 mV ($n=36$). In the case of PHE ($n=12$) contraction started without depolarization ($p > 0.1$) and reached maximum with less depolarization than with K^+ ($p < 0.01$), but continued ($p < 0.01$) for ~ 10 minutes during the plateau of PHE contraction; -22.4 ± 3.6 mV ($n=36$) vs. -27.2 ± 3.8 mV ($n=12$). With high K^+ the depolarization start precedes that of contraction, while PHE contraction is already $\sim 50\%$ from contraction plateau when depolarization begins

(fig. 1). Opposite to small arteries (6), there were no cells that did not depolarize in response to PHE. With K^+ stimulation the MP-force relation (fig. 2) is linear ($r > 0.9$), while for PHE it is biphasic ($p < 0.01$; $r > 0.9$ for each domain). Depolarizing effects are similar to those described by others (8).

With K^+ precontraction relaxation by D600 (fig. 1) began after the start of repolarization ($p < 0.01$), being complete at ~ 5 minutes after recovery of resting MP

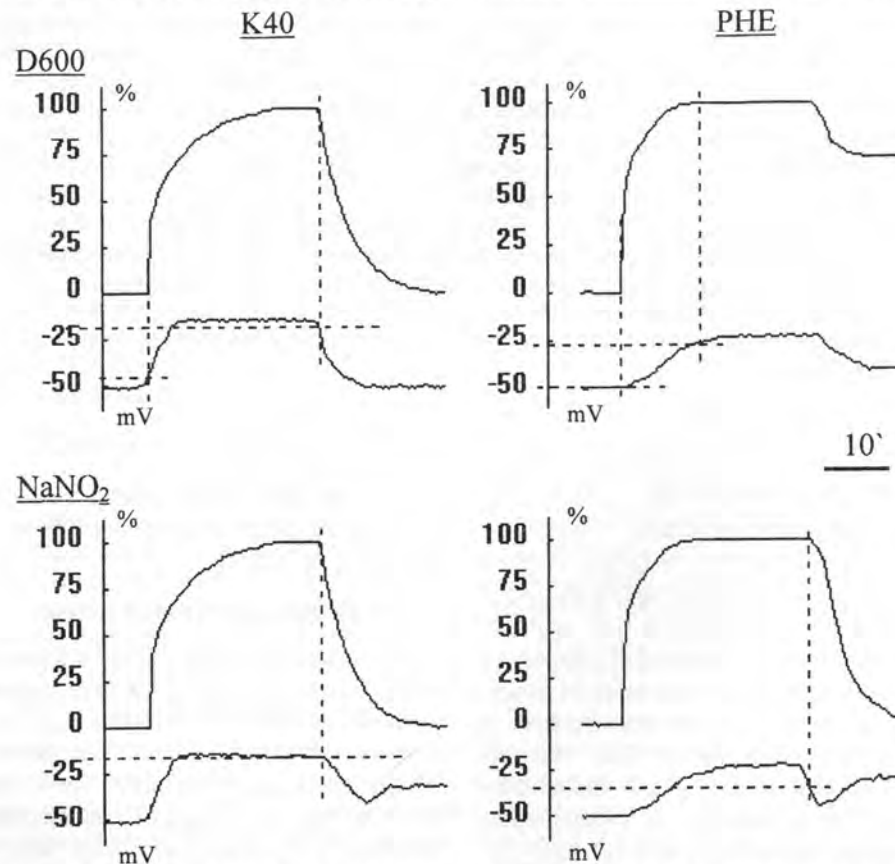


Fig. 1. Active isometric force (%) and membrane potential (mV) in rat aortic smooth muscle stimulated by K^+ (40 mM) or phenylephrine (PHE; 0.01 mM) and subsequently (multiple penetration portion removed) inhibited by methoxy-verapamil (D600; 0.01 mM) or $NaNO_2$ (0.1 mM). Dashed lines show potential at start or saturation of mechanical effects

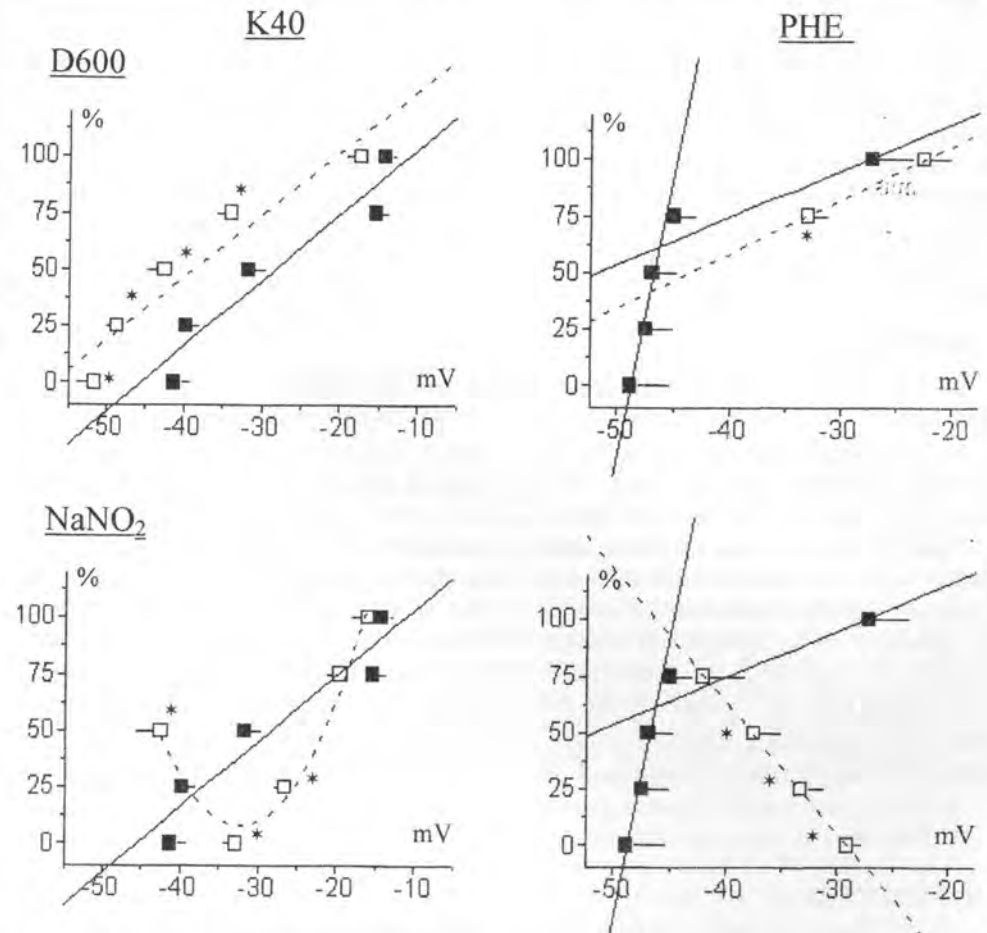


Fig. 2. Dynamics of active isometric force (%) vs. time-matched membrane potential (mV; mean $\pm$ SD; $n=6$), in rat aortic smooth muscle during contraction (filled-continuous) by K^+ (K40; 40 mM) or phenylephrine (PHE; 0.01 mM) and subsequent relaxation (hollow-dashed, $*p < 0.01$) by methoxy-verapamil (D600; 0.1 mM) or $NaNO_2$ (0.1 mM)

($n=6$; $p>0.1$), stable thereafter ($n=18$; $p>0.1$), while with PHE relaxation was partial and slow and repolarization was entirely delayed by 130 seconds. Full relaxation MP was -39.3 ± 2.9 mV ($n=6$), maintained at -42.1 ± 1.9 ($n=18$; $p>0.1$), which represents a weaker polarization ($p<0.01$) in comparison to the effect of D600 in rings precontracted by K^+ . In that case D600 shifts the force-MP relation to the left; Ca_L activity is followed faster by MP than by force (excitation-contraction decoupling inertia).

Full relaxation by $NaNO_2$ is accompanied by a biphasic polarization (fig. 1), initially in linear correlation (fig. 2). With PHE this relaxation shows longer latency than polarization, starting at -30.7 ± 2.4 mV ($n=6$; $p<0.01$) and completing ~5 minutes after stable MP (-29.5 ± 2.6 mV; $n=6$ vs. -29.8 ± 1.6 mV; $n=18$; $p>0.1$), representing a polarized state compared to the effect of PHE ($p<0.01$).

DISCUSSION

The Ca_L blocker blunts K^+ depolarization (fig. 1), as shown by others in the SM of rat aorta (8) and small arteries (6). The effect is weaker and temporally dissociated from relaxation in PHE-precontracted rings (fig. 1). In rat aortic SM α_1 adrenoceptors prevail, but with multiple subtypes and effector mechanisms (1,2,3,4,5). PHE maintains a Ca_L -independent depolarization and a high level of active force, based on non- Ca_L Ca^{2+} influx and/or particular Ca^{2+} -sensitizing effects, probably related to a preferential activation of the

α_{1B} adrenoceptors (2,3,4).

$NaNO_2$ polarization is present in high K^+ , but the phasic part is slower (fig. 1), so that maximal polarization corresponds to a relaxation of ~50% vs. ~75% with PHE. The MP-force curve in $NaNO_2$ relaxation is binomial with K^+ precontraction and has two linearity domains with PHE (fig. 2), with a negative correlation in the lower force range; continued relaxation despite depolarization. Such data show that polarization has a minor role in $NaNO_2$ -induced relaxation limited to the MP range -20 to -30 mV. A polarizing effect of nitric oxide was found in resting rat aorta for some donors including $NaNO_2$ (10); we observed this effect in the contracted preparation, but it is not correlated to relaxation, opposite to the polarization-relaxation correlation which has been found for NO in rat carotid artery (11), but in agreement with the described importance of Ca^{2+} -desensitisation vs. reduction of Ca^{2+} influx (1) in the relaxing effect of NO donors.

CONCLUSIONS

MP data were reproducible and in agreement with others studies (6,7,8,9). Comparative analysis of force and MP dynamics may give insight to mechanisms used by vasoactive agents. PHE depolarization and its partial reversal by Ca_L inhibition confirm our suggestion (2,4) for a distinct action of this α_1 agonist, with minor participation of Ca_L and MP in the contractile effect. Polarization appears to be non-essential for the relaxing effect of $NaNO_2$ and does not seem to involve K^+ channels.

REFERENCES

1. Karaki H, Ozaki H, Hori M et al. Calcium movements and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 157-230.

2. Șerban DN, Șerban IL, Petrescu G. L-type calcium channels involvement in aortic smooth muscle contraction as revealed by membrane potential and active force dynamics. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași* 2004; 108: 445-451.
3. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 319-356.
4. Brănișteanu DD, Șerban DN, Brăiloiu E et al. Biochemical mechanisms of a specific cell response, smooth muscle contraction. Adrenoceptors and extracellular ion changes. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iași* 1994; 98: 133-139.
5. Șerban DN, Șerban IL, Nechifor M. Idazoxan effects upon contractile activity in the rat aorta are related to alpha adrenoceptors and L-type channels. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 18: 635-641.
6. Mulvany MJ, Nilsson H, Flatman JA. Role of membrane potential in the response of rat small mesenteric arteries to noradrenaline. *J Physiol* 1982; 332: 363-373.
7. Hayashida N, Okui K, Fukuda Y. Mechanism of spontaneous rhythmic contraction in rat large artery. *Jpn J Physiol* 1986; 36: 783-794.
8. Chen SJ, Wu CC, Yang SN, Lin CI, Yen MH. Abnormal activation of K^+ channels in aortic smooth muscle in endotoxemic shock: electrophysiological and functional evidence. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 213-222.
9. Doggrel SA, Liang LC. The relaxing effect of BDF 9148 on the KCl-contracted aorta from normo- and hyper-tensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998; 357: 126-132.
10. Vanheel B, Van de Voorde J, Leusen I. Contribution of NO to endothelium-dependent hyperpolarization in rat aorta. *J Physiol* 1994; 475: 277-284.
11. Cohen RA, Plane F, Najibi S, Huk I, Malinski T, Garland CJ. Nitric oxide is the mediator of both endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization of the rabbit carotid artery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4193-4198.

NOUTĂȚI

MODIFICĂRI ORALE ȘI SALIVARE LA PACIENȚI AFLAȚI ÎN STADIUL FINAL AL INSUFICIENȚEI RENALE

Un studiu realizat în cadrul Universității Vrije din Amsterdam a urmărit să evalueze starea de sănătate orală, rata fluxului salivar, xerostomia și senzația de uscăciune a gurii la pacienți în stadiul final de insuficiență renală, sub dializă sau post - transplant renal. În studiu au fost incluși 43 de pacienți aflați în stadiul final al insuficienței renale, la care s-au evaluat, inițial și după doi ani, rata fluxului salivar, xerostomia și senzația de uscăciune a gurii. S-au înregistrat numărul de dinți cariati, absenți și obturați (DMFT), numărul de suprafețe cariate, absente și obturate (DMFS), realizându-se totodată și o evaluare a status-ului parodontal. După transplantul renal, la cei 20 pacienți investigați, s-a constatat o creștere a ratei fluxului salivar de la $0,3 \pm 0,21$ ml/min inițial, la $0,44 \pm 0,29$ ml/min după doi ani, ($p<0,001$), concomitent cu scăderea nivelului xerostomiei și a senzației de uscăciune a gurii. După doi ani, indicele de sângerare la sondare la cei 23 de pacienți cu dializă a scăzut de la $29,5 \pm 25,4\%$ la $10,3 \pm 12,3\%$ ($p<0,05$). Nu s-au constatat diferențe semnificative statistice între valorile indicilor DMFT și DMFS la cele două grupuri de pacienți. Rezultatele obținute indică modificări nesemnificative statistice ale valorilor indicilor DMFT, de placă, de sângerare gingivală, indicilor parodontali la loturile cu dializă și cu transplant renal la 2 ani de la debutul studiului. Transplantul renal determină o creștere a ratei fluxului salivar și o diminuare a simptomelor de xerostomie și de uscăciune a gurii și ameliorează calitatea vieții la pacienții cu boală renală (Bots CP, Brand HS, Poorterman JH et al. Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): a two year follow-up study. *Br Dent J* 2007; 202 (2): E3).

Irina Grădinaru

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN PLACENTAL VILLI FROM FETAL MEMBRANES INFECTIOUS DISEASE

Monica Baniță¹, Cătălina Pisoschi², Irina-Draga Căruntu³,
Camelia Stănculescu², N. Cernea⁴

University of Medicine and Pharmacy Craiova

1 Department of Histology

2 Department of Biochemistry

4 Department of Obstetrics and Gynecology

University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iași

3 Department of Histology

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN PLACENTAL VILLI FROM FETAL MEMBRANES INFECTIOUS DISEASE (Abstract): Many types of infection cause placental changes but sometimes the etiological cause may be difficult to prove. Infections may ascend from endocervical canal or they may reach placenta hematogenously through the maternal blood. Typically, placenta of "the amniotic sac infection syndrome" is an immature placenta. Complex cellular mechanisms are involved in all types of infection that often are associated with placental insufficiency. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate cellular changes induced by the hypoxic conditions due to infectious disease in the placental villous structures, especially in the trophoblast layer and vascular bed. **Material and methods:** In order to label the trophoblast layer we used anti-cytokeratin cocktail AE1/AE3. Antibodies anti-VEGF and anti-c-ErbB4 were used for the evaluation of tissue response under hypoxic conditions and its involvement in villous remodeling. **Results:** Chorionic villi from placentas with histopathological features of insufficiency due to infectious etiology show an intense immunostaining for VEGF in the trophoblast, vessel walls and some stromal cells, namely Hofbauer cells. Villous trophoblast from the infected placenta overexpresses c-ErbB4 receptor. **Conclusions:** Overexpression of VEGF and c-ErbB4 is needed for the involvement of trophoblast layer in villous remodeling processes in order to maintain placental functionality under the effects of the inflammatory cascade. **Key words:** PLACENTAL VILLI, AMNIONIC INFECTIOUS DISEASE, CYTOKERATIN, VEGF, c-ERBB4

Most frequently histopathological changes found after usually examination of the placenta with infectious disease are related to the eclectic syndrome of "placental immaturity" associated often with chorioamnionitis. The histological examination of the placenta will identify neither the viral or bacterial pathogen nor the concomitant cytokine response that mediates the damage to the fetus. It has long been recognized

that the routine histological analysis of the placenta by the pathologist has a lot of limitations. Only in two third of cases microbiological assessment is able to isolate and identify the etiological agent (1).

The infection of the placental shape is charged for more than one third of premature deliveries, for the increase of prenatal morbidity and mortality (2). But there are a lot of infected pregnancies that allow nor-

mal term delivery and infection is suspected only after the microscopic evaluation of the placenta. Immunohistochemical testing of placentas gives much insight into their structure and function, including, besides infectious disease detection, the marked diversity of function of trophoblast, the rarity of committed B cell response, and the strong potential of villi contractility (3).

Placental infectious disease is an important aspect for many research regarding not only the correlation between the macroscopic appearance and histological changes of placental structures with etiological factors of the infection (1,4,5,6,7,8,9) but also the assessment of inflammatory and immunological response (10,11,12,13). In addition to the influence on the maternal immune response, proinflammatory cytokines affect trophoblast physiology i.e. the endocrine function, and also the imbalance between trophoblast proliferation and apoptosis (14, 15,16).

Because a lot of infected pregnancies allow normal term delivery, we presume that some of placental villous structures could increase the lifespan of placental functionality submitted to germ influence.

The aim of our study was to evaluate cellular changes induced by the hypoxic conditions due to infectious disease in the placental villous structures, especially in the trophoblast layer and vascular bed. The choice of the antibodies Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), c-ErbB4 and anti-cytokeratins was based on the following recent data. Initially described as a potent mitogen for endothelial cells from arterioles, venules and capillaries, but without any effect on other cell types, VEGF, named also Vascular Permeability Factor (VPF), induces an extremely heterogeneous biological response that includes hyperpermeability, extravascular fibrin deposition, oedema and angiogenesis (17). Epithelial cells, fibroblast cells and myocytes but not

endothelial cells express VEGF (18). Hypoxic conditions could be an important stimulus for endothelial cell mitosis and for vascular permeability increase. Other studies showed that VEGF synthesis and release could be promoted by local inflammatory cells and that this growth factor in turn could activate some precursors of the inflammatory cascade (19,20). c-ErbB4 is the last isolated member of the type I tyrosine kinase receptors family. Another member of this family, c-ErbB3, was found in high amount in placenta but his ligands and consequent effects are still incompletely known. Cells expressing c-ErbB3 could be involved in villous remodeling to keep placental functionality in different conditions (21, 22). Anti - cytokeratin cocktail AE1/AE3, known as a valuable marker for all trophoblastic tissues (23), was used to label cells of villous and extravillous trophoblast migrated into the decidua.

MATERIAL AND METHODS

Tissue sampling and preparation. Fifteen cases of placental villous trees were selected after histopathological examination. Eight of these were obtained from premature delivery aged between 28-35 weeks post menstruation, clinically and histopathologically diagnosed with chorioamnionitis. Other seven were collected from term deliveries (38 - 42 weeks post menstruation) with the same diagnostic after histopathological examination. Fragments of normal in term placentas were used as control in order to assess the immunohistochemical expression of different markers. Tissue fragments washed in saline physiologic solution were fixed for 24 hours in 4% buffered paraformaldehyde and then routinely processed for paraffin embedding. Paraffin blocks were cut at 3-4 μ m.

Immunohistochemistry Serial sections were dewaxed, rehydrated and then incubated with 0,3% hydrogen peroxide in

methanol in order to inhibit endogenous peroxidase and with the requested normal serum diluted 1:75 in order to block non specific binding. Afterwards, sections were incubated overnight at 4°C in a moist chamber with the following primary antibodies: (i) a mouse monoclonal antibody anti-cytokeratin AE1/AE3, diluted 1:100 (Dako A/S); (ii) a rabbit polyclonal antibody recognizing human VEGF, diluted 1:200 (Boehringer Mannheim); (iii) a rabbit polyclonal antibody anti-c-ErbB4, diluted 1:200 (Santa Cruz Biotechnology Inc.). We unmasked antigens sites for cytokeratin reaction using microwave treatment in pH 6 citrate buffer. All the dilutions were made in phosphate buffer saline (PBS). For the negative control we used PBS solution instead of each primary antibody. After excess reagent removing, sections were further incubated with the specific biotinylated secondary antibody (1:200) for 30 min. in a moist chamber at room temperature. After washing with PBS, further incubation was carried out with avidin-biotin-peroxidase complex (Vector Laboratories) for 60 min. Peroxidase activity was revealed with diaminobenzidine (Sigma Chemical Co.), 1:75, in Tris buffer with 1% hydrogen peroxide. Sections were counterstained with Mayer haematoxylin, mounted with Eukit and evaluated with a Nikon microscope.

RESULTS

Both trophoblast layer and extravillous trophoblast cells from normal and infected placenta exhibited a positive reaction for AE1/AE3 cytokeratin cocktail (fig. 1). Other villous structures and decidual cells didn't show positive staining for AE1/AE3.

In the normal placental villi, the VEGF positive reaction was restricted to some sites of trophoblast layer and few stromal cells (fig. 2). The cellular response of VEGF expression in infected placental structures is displayed in fig. 3. In these cases, the

trophoblast layer of chorial villi and trophoblast cells migrated into the basal plate presented an intense VEGF positive immunostaining (fig. 3). Placental villi from amniotic infections kept some features of immaturity (fig. 4), like the existence of an



Fig. 1. Anti-cytokeratin AE1/AE3 labels villous and extravillous trophoblast migrated into the basal plate (ob 10x)



Fig. 2. VEGF immunostaining in normal placental chorial villi (ob 20x)

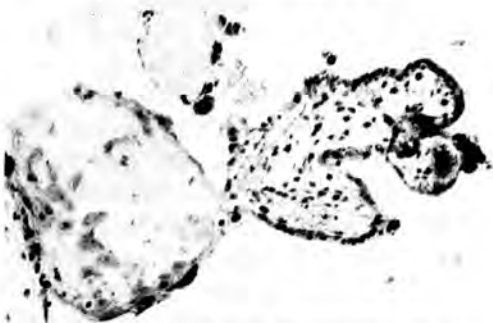


Fig. 3. VEGF positive immunostaining in trophoblast chorial villi from infected placenta. Some trophoblast cells from the basal plate are also positive (ob 20x)

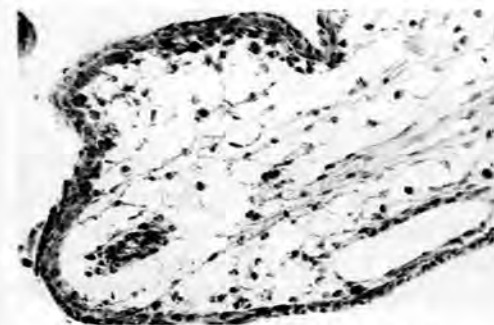


Fig. 4. Immature villous from infected placenta. Intense VEGF positive immunostaining in cytotrophoblast cells and also in Hofbauer cells (ob 40x)

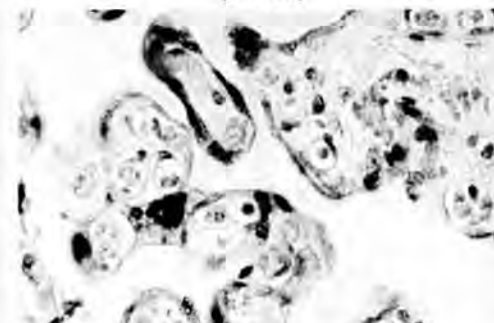


Fig. 6. Normal mature terminal villi from placenta in term. c-ErbB4 displays a scarce linear positive reaction at the basal pole of the trophoblast layer (ob 40x)

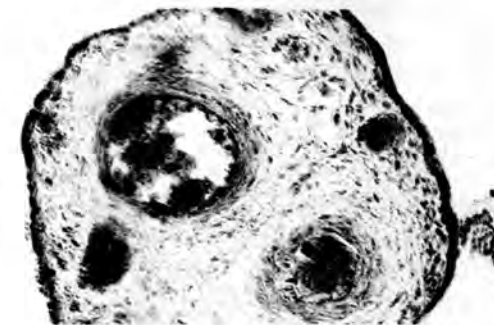


Fig. 5. Infected placenta stem villous. Cells from the vessel wall show a positive immunoreaction for VEGF (ob 40x)

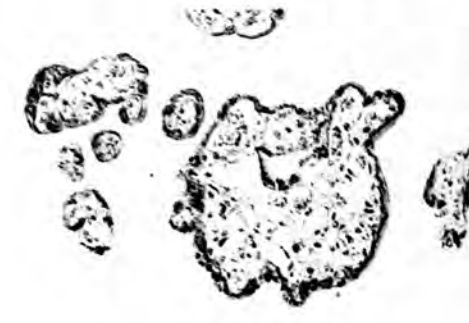


Fig. 7. Mature and immature chorial villi from infected placenta. Immature villous shows a constant positive reaction for c-ErbB4 in the entire trophoblast layer and also in some endothelial cells (ob 20x)

important number of Hofbauer cells and a spread area of cytotrophoblast cells. In the villous stroma of the immature villi there were a lot of Hofbauer cells with the same intense positive reactivity. VEGF positive cells were observed also in the vessel wall from the stem villi (fig. 5).

Chorial villi of the normal fetal placenta in term, named also terminal villi, showed a scarce linear immunoreaction for c-ErbB4 antibody, labeling only the basal pole of some syncytiotrophoblast areas, without nuclear staining (fig. 6). Villous trees of infected placenta had an intense c-ErbB4 immunostaining in the trophoblast area. Some chorial villi - terminal mature

villi - showed a scarce positivity for c-ErbB4, meanwhile the immature ones displayed a different pattern, with a spread positive reaction in the remnant cytotrophoblast and also in the vessels (fig. 7).

DISCUSSIONS

Important histopathological changes occurring in fetal membranes infections and their correct interpretation are not sustained only by microbiological assessment. A lot of infected pregnancies allow normal term deliveries and infection is suspected only after the microscopic evaluation of the placenta (1). For that reason we presume that some of the placental villous structures

could increase the lifespan of placental membranes functionality and we focused the investigation on the cellular response of placental villi against the inflammatory injury.

We used AE1/AE3 cytokeratin antibodies in order to label trophoblast structures. Many types of cytokeratins were identified in placental structures (villous and extravillous trophoblast) (23,24,25).

The cytokeratin positive reaction of the trophoblast cells from different structures arose many discussions, because their specificity for epithelial cells. The trophoblast is considered a tissue with mesenchymal origin and expresses some specific immunomarkers for the intermediate filaments of connective tissue, vimentin and desmin. Simultaneous expression of vimentin, desmin and cytokeratin in the trophoblast is very important related to the disputed origin of extraembryonic mesenchyma (24, 26). This finding suggests the unique stage of differentiation for these cells having multipotent features of epithelial cells, mesenchymal cells and muscle cells (25).

It is considered that during chorioamnionitis, placenta has immature features although this is not a compulsory association. Thus placental immaturity is related to the existence of cytotrophoblast cells in the so-called "immature villi" and persistence of Hofbauer cells. Remnant cytotrophoblast is consequent to the hypoxic conditions. Could be also possible that placental immaturity precedes infection and favors microorganisms development (1).

The normal placenta in term shows a constant diffuse VEGF reaction in the syncytial layer but not in the cytotrophoblast or stromal cells (27). In one way hypoxic conditions limit the transformation of cytotrophoblast into syncytiotrophoblast and induce the aspect of immature villi and in another way change the pattern of VEGF expression (28). Our results are in accor-

dance with cited reference data because VEGF expresses in the remnant cytotrophoblast and in some stromal cells during amniotic infection.

It is very interesting to notice the presence of a great number of Hofbauer cells in the stromal villi of infected membranes. Some authors reported a decrease of Hofbauer cells, a special type of placental macrophages according to their morphological features, in the IIIrd trimester placenta (1, 28). The presence of an increased number of Hofbauer cells in the infected placenta could be another mechanism of immune response in order to protect the fetus against pathogenic agents. Hofbauer cells from morphological altered placenta express VEGF like the fibroblast cells from the vascular media. Recent studies report that VEGF could express also in tissues without any relation to hypoxia (29). This growth factor could have regulatory effects on some haematogene cells increasing macrophages chemotactism. Synthesis and release of VEGF could be promoted by local inflammatory cells and the growth factor in turn could activate some precursors of the inflammatory cascade (19,20). Interleukin-1, prostaglandins E1 and E2, TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α), EGF (Epidermal Growth Factor) and some proinflammatory cytokines released after the activation of T lymphocytes are some of the molecules involved in VEGF induction (20, 30). Some of these molecules were finding in fetal membranes, for example prostaglandins are normal constituents of amniotic liquid and their titer increased in breaking membranes (1, 31). This means that VEGF could be considered an etiopathogenical link in the inflammatory cascade and it could determine membranes breaking in a paracrine manner via the prostaglandins.

Human placenta is a particular useful model to elucidate some functional aspects regarding the protooncogenes, growth fac-

tors and their receptors, since trophoblast consists of invasive cellular components as well as differentiated, non invasive ones. For example, c-ErbB2 expresses only in the non-proliferative components of the trophoblast, i.e. the apical membrane of syncytium and in the distally located extravillous cytotrophoblast from cell islands and cell columns (22). Other members of the type I tyrosine kinase receptors were found in high amount in placenta (22,32,33). In a previous paper, we presented our results regarding the modulation of c-ErbB4 immunoreexpression in normal placenta. We noted a different pattern of c-ErbB4 immunostaining between Ist and IIIrd trimester placenta, with a more intense positive reaction for the Ist trimester villi (33). According to our present study, chorionic villi from infected membranes in term keep an important number of immature villi with an intense and constant positive reaction for c-ErbB4. We consider that placental structures, i.e. the trophoblast layer, expressing this type of receptor could be involved in villous remodeling to keep placental functionality. This kind of reactivity could explain the great number of membrane infections that develops without villous changes if infection occurred in an initially unaffected placenta.

CONCLUSIONS

VEGF synthesis in placenta from „the amniotic sac infection syndrome” is stimulated by two different mechanisms: i) tissue hypoxia that follows the inflammatory injury acts as a stimulus inducing increase of the vascular bed, capillary dilatation and vascular permeability in order to accelerate materno-fetal changes; ii) VEGF could also be synthesized after release of some proinflammatory factors from some immunocompetent cells, like Hofbauer cells, and represents one of the unexplained link in the immune response.

Villous and extravillous trophoblast overexpress c-ErbB4 receptor in infected membranes depending on infection severity. We conclude that expression of this receptor is needed for involvement of placental trophoblast cells in villous remodeling processes and to keep placenta functionality under injury conditions.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are most grateful to Prof. Mario Castellucci from Facoltà di Medicina e Chirurgia, Ancona, for the generous gift of the c-ErbB4 antibody and for his excellent scientific support.

REFERENCES

1. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. *Pathology of the Human Placenta*. 5th ed. New York: Springer, 2006.
2. Satoskar A, Ramirez N, Davis J, Bartholomew D, Nuovo GJ. Histologic correlates of viral and bacterial infection of the placenta associated with severe morbidity and mortality in the newborn. *Hum Pathol* 2004; 35: 536-545.
3. Nuovo G. The utility of immunohistochemistry and in situ hybridization in placental pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 979-983.
4. Altshuler G. Placental infection and inflammation. In: Perrin EVDK editor. *Pathology of the Placenta*. New York: Churchill Livingstone, 1984, 141-163.
5. Blanc WA. Pathology of the placenta, membranes and umbilical cord in bacterial, fungal and viral infections in man. In: Naeye RL, Kissane JM, Kaufman N editors. *Perinatal Diseases*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981, 67-132.

6. Bhoopat L, Khunamornpong S, Sirivatanapa P et al. Chorioamnionitis is associated with placental transmission of human immunodeficiency virus – subtype E in the early gestational period. *Modern Pathol* 2005; 18: 1357-1364.
7. Svensson L, Ingemarsson I, Mardh PA. Chorioamnionitis and the isolation of microorganisms from the placenta. *Obstetrics & Gynecology* 1986; 67: 403-409.
8. Garcia AG, Margues RL, Lobato YY, Fonseca ME, Wigg MD. Placental pathology in congenital rubella. *Placenta* 1985; 6: 281-295.
9. Kaplan C. The placenta and viral infections. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10: 232-250.
10. Shymoya K, Matsuzaki N, Sawai K et al. Regulation of placental monocyte chemotactic and activating factor during pregnancy and chorioamnionitis. *Mol Human Reprod* 1998; 4: 393-400.
11. Premyslova M, Li W, Alfaidy N et al. Differential expression and regulation of microsomal prostaglandin E2 synthase in human fetal membranes and placenta with infection and cultured trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 6040-6047.
12. Monzon-Bordonaba F, Vadillo-Ortega F, Feinberg R. Modulation of trophoblast function by tumor necrosis factor α : A role in pregnancy establishment and maintenance? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1574-1580.
13. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimipour S, Ausgulen R. Histological chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokines inhibitors. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 104: 534-539.
14. Balkudi DR, Ziegler ZA, Watchko JF, Craven C, Trucco M. Regulation of Fas L/Fas in human trophoblast: possible implications for chorioamnionitis. *Biol Reprod* 2003; 69: 718-724.
15. Ho S, Winkler-Lowen B, Morish DV, Dakout J, Li H, Guilbert LJ. The role of bcl-2 expression in EGF inhibition of TNF α /IFN- γ – induced villous trophoblast apoptosis. *Placenta* 1999; 20: 423-430.
16. Selam B, Kaisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbas GE, Arici A. Regulation of Fas ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3921-3927.
17. Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. *Br J Haematol* 2004; 128: 303-309.
18. Ferrara N, Davis Smith T. The biology of the vascular endothelial growth factor. *Endocrine Reviews* 1997; 18: 4-25.
19. Barleon B, Hauser S, Schollmann G, Weindel K, Marme D, Yayon A, Weich H. Differential expression of the two VEGF receptors flt and KDR in placenta and vascular endothelial cells. *J Cell Biochem* 1994; 54: 56-66.
20. Vinorel SA, Derevanik NL, Shi A, Vinorel MA, Klein DA, Whittum-Hudson JA. Vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor – α (TGF- α) and interleukin-6 (IL-6) in experimental herpesvirus retinopathy: association with inflammation and viral infection. *Histol Histochem* 2001; 16: 1061-1071.
21. Prigent SA, Lemoine NR, Hughes CM, Plowman GM, Selden C, Gulick WJ. Expression of the c-ErbB3 protein in normal adult and fetal tissues. *Oncogene* 1992; 7: 1273-1278.
22. Schroeter CA, Marx D, Greep GJ, Schauer A, Castellucci M. Expression of c-ErbB3 in the human placenta and trophoblast cell lines. *Cell&Tissue* 1997; 7: 109-119.
23. Daya D, Sabet L. The use of cytokeratin as a sensitive and reliable marker for trophoblastic tissue. *Anat Pathol* 1990; 95: 137-141.
24. Bulmer JN, Johnson PM. Antigen expression by trophoblast populations in the human placenta and their possible immunobiological relevance. *Placenta* 1985; 6: 127-140.
25. Khong TY, Lane EB, Robertson WB. An immunocytochemical study of fetal cells at the maternal-placental interface using monoclonal antibodies to keratin, vimentin and desmin. *Cell Tissue Res* 1986; 246: 189-195.
26. Clark RK, Damjanov I. Intermediate filaments of human trophoblast and choriocarcinoma cell lines. *Virchows Arch* 1985; 407: 203-208.

27. Kaufmann P, Kingdom JC. Development of the vascular system in the placenta. In: Risau W, Rubanyi G editors. *Morphogenesis of Endothelium*. Amsterdam: Harwood, 2000, 255-275.
28. Dunk C, Ahmed A. Expression of VEGF-C and activation of its receptors VEGFR-2 and VEGFR-3 in trophoblast. *Histol Histochem* 2001; 16: 359-375.
29. Pedram A, Razandi M, Levin ER. Deciphering Vascular Endothelial Cell Growth Factor/ Vascular Permeability Factor signaling to vascular permeability. *J Biol Chem* 2002; 277: 44385-44398.
30. Broxmeyer HE, Cooper S, Li ZH et al. Myeloid progenitor cells regulatory effects of Vascular Endothelial Growth Factor. *Int J Hematol* 1995; 62: 203-215.
31. Johnson P, Maiti A, Brown KL, Li R. A role for the cell adhesion molecule CD44 and sulfation in leukocyte – endothelial cell adhesion during inflammatory response? *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 455-465.
32. Muhlhauser J, Crescimanno C, Kaufmann P, Hofler H, Zaccheo D, Castellucci M. Differentiation and proliferation patterns in human trophoblast revealed by c-ErbB2 oncogene product and EGFR. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 165-173.
33. Baniță M, Pisoschi C, Cernea N, Oprescu M. Immunohistochemical expression of c-ErbB4 in normal human placenta. *Craiova medicală* 2003; 5: 249-254.

NOUTĂȚI

PREVENIREA HIPOSALIVAȚIEI LA PACIENȚII IRADIAȚI CERVICO-FACIAL ÎN SCOP TERAPEUTIC

Iradierea efectuată în zona cervico-facială în tratamentul cancerului localizat la acest nivel, determină distrucția parenchimului glandelor salivare, cu instalarea xerostomiei, ce are ca rezultat o diminuare semnificativă a calității vieții pacientului prin simptomele extrem de neplăcute asociate, prin dificultățile de masticatie și deglutiție dar și prin apariția unor complicații localizate la nivelul dinților și mucoaselor. Autorii studiului propun un protocol destinat să reducă deficitul funcțional al glandei și complicațiile orale. Substanța recomandată – clorhidratul de pilocarpină, utilizată ca sialogog în hiposalivă la pacienții adulți, este administrată unui adolescent de 12 ani, care a fost iradiat timp de 5 săptămâni în zona mandibulară stângă după extirparea unui sarcom, cu o doză totală de 6000 cGy pe parcursul a 5 săptămâni. Pacientul a fost diagnosticat cu două leziuni carioase anterior instituirii radioterapiei. Cariile au fost tratate restaurator după care s-au efectuat măsurile preventive necesare (educație sanitară, consiliere dietetică și aplicații topice de soluții și lacuri fluorurate). Administrarea unei doze zilnice de 5mg de pilocarpină a început imediat după terminarea radioterapiei. Tratamentul a fost sistat după o lună datorită lipsei compliancei pacientului și reluat după 3 luni, timp de 9 săptămâni. Simptomele inițiale de arsură, uscăciune a gurii și absența gustului, au dispărut după sistarea radioterapiei și administrarea de pilocarpină. Ratele fluxului salivar de repaus și stimulat, diminuate semnificativ după două săptămâni de radioterapie, au crescut după administrarea pilocarpinei, dar după 10 săptămâni au înregistrat o scădere. Readministrarea pilocarpinei timp de 9 săptămâni a determinat o creștere repetată a secreției salivare, care a rămas constantă și evidentă după 6, 12 și 15 luni, valoare ratei fluxului salivar stimulat nescăzând sub 0,2 mm/min. După acest interval, pacientul nu a prezentat noi leziuni carioase, leziuni mucozale, trismus sau senzație de "gură uscată" (Davidovich E, Peretz B, Aframian DJ. Prevention of oral and salivary gland impairment in irradiated adolescent patients with head and neck cancer: A suggested protocol. *Quintessence Int* 2007; 38: 235-239).

Gianina Iovan

THE EFFECTS OF DIETARY FLAXSEED SUPPLEMENTATION ON LIPID METABOLISM IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC HAMSTERS

Raluca Haliga¹, Veronica Mocanu¹, T. Oboroceanu¹, P.A. Stitt², Veronica Colev Luca¹

"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași

School of Medicine

1 Department of Pathophysiology

2 Nutritional Resource Foundation Manitowoc

THE EFFECTS OF DIETARY FLAXSEED SUPPLEMENTATION ON LIPID METABOLISM IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC HAMSTERS (Abstract): Vascular complications, such as atherosclerosis, represent an important cause of morbidity and mortality in diabetic patients. The aim of this study was to investigate the effects of dietary flaxseed supplementation, a rich source of lignans, α -linolenic acid and soluble fiber mucilage on serum and hepatic lipid concentrations in streptozotocin-induced diabetes in hamsters. **Methods:** Twenty-four male Golden Syrian hamsters were used in this experiment; diabetes was induced in half of them by intraperitoneal injection of streptozotocin (50 mg/kg body weight), and both diabetic and control groups were divided in 2 subgroups, one fed standard diet, and one fed standard diet supplemented with flaxseed (15%), for 20 weeks. Serum total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), cholesterol/HDL-cholesterol ratio and hepatic cholesterol and triglycerides were measured at the end of the experiment. **Results:** Dietary flaxseed supplementation in diabetic hamsters was associated with significant reductions in serum TC (-24.9%), TC/HDL-C ratio (-60%) and increase in serum HDL-C (+91%) as compared to diabetic group without supplementation. There were no significant differences in serum TG levels between diabetes supplemented with flaxseed and diabetic groups. Also, flaxseed supplementation in diabetes induced significant reductions in hepatic cholesterol (-39.5%) and triglycerides levels (-28.8%). **Conclusions:** These results suggest that dietary flaxseed supplementation may reduce the incidence of diabetic macrovascular complications through improvement of lipid profile. **Key words:** DIABETES, ATHEROSCLEROSIS, FLAXSEED, CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES

Accelerated progression of atherosclerosis is common in patients with diabetes mellitus (DM), and this acceleration has been linked to increased lipid peroxidation (1). In recent years, the use of foods with perceived health protective effects (i.e. functional foods) has received considerable attention for reducing cardiovascular disease (CVD) risks, and one functional food having these potential effects is flaxseed. Flaxseed is a very rich source of lignans, α -linolenic acid (ALA) and soluble fiber mucilage, and all

of which may positively influence CVD risk lipid profile (2).

The studies on the role of flaxseed and its components in diabetes in humans are few. A recent population study found an inverse association between serum lignan concentrations and the risk of acute coronary heart disease (3). Most of the research on flaxseed has centered on their antioxidant function, especially because diabetes is a condition characterized by oxidative stress (4,5). However, flaxseed have other

functions.

Prasad (6) reported that rabbits receiving secoisolaricresinol diglucoside, the major lignan found in flaxseed, had reduced hypercholesterolemic atherosclerosis, that could be partly attributed to lower total and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol concentrations, decrease of lipid peroxidation products and increase in high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol and antioxidant reserve. However, the hypocholesterolemic effects of whole flaxseed can also be attributed to its α -linolenic acid and fiber components.

This study was designed to investigate the effects of dietary supplementation of flaxseed on lipid metabolism in experimental diabetic hamsters. The hamster model has been used because of the similarities of the lipoprotein metabolism to that in humans and also because the main plasma cholesterol carrier is LDL, as in humans (7).

MATERIAL AND METHODS

Animals and diets

Twenty four male Golden Syrian hamsters, weighting 160.9 ± 25.4 g, were housed in stainless steel mesh cages in a room at $20 \pm 2^\circ\text{C}$, with normal 12-hour light-dark cycles. Hamsters were randomly divided into 4 groups (n = 6 each), as follows: 1. DM + standard diet; 2. DM + standard diet supplemented with flaxseed (15 g%); 3. control + standard diet; 4. control + standard diet supplemented with flaxseed (15 g%). Diabetes was induced, in overnight-fasted hamsters, by intraperitoneal injection of a single dose of streptozotocin (STZ; 50 mg/kg body weight), freshly solved in 50 mM citrate buffer, pH 4.5. The control groups received an equivalent amount of citrate buffer, intraperitoneal too. All animals were sacrificed 20 weeks after the STZ injection.

Blood was collected through cardiac puncture, after ketamine anesthesia, and serum was obtained by centrifugation at 3000 rot/

min, for 20 minutes at 4°C . Livers were perfused with cold normal saline, then excised. After excision, livers were blotted dry, then frozen in liquid nitrogen. Collected samples were stored at -80°C for later analysis.

Biochemical analysis

Plasma glucose was determined by the glucose oxidase method using an ACCU-CHEK glucometer. Serum total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) concentrations were assayed enzymatically using commercial kits. Atherogenic index (AI) was calculated by the rate total cholesterol / HDL-cholesterol (8). Liver was homogenized and lipids were extracted with chloroform/methanol (2/1 vol/vol), according to the method of Folch et al (9). Total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) concentrations in hepatic tissue were assayed enzymatically using commercial kits. All kits were supplied by the Audit Diagnostics Ireland.

Statistical analysis

The results are presented as means $\pm$ standard deviation. Analysis of variance (One-Way ANOVA) was used to assess the significance for each parameter among the experimental groups. The *t* Test was employed to determine the *p* values. The level of statistical significance was taken as *p* < 0.05.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The level of glycemia was significantly increased in diabetic group as compared to control group with standard diet (*p* < 0.01). Supplementation of the diet with flaxseed significant reduced the blood glucose in diabetic hamsters (*p* < 0.05) (fig. 1).

Serum lipid profiles are summarized in table I. In our experiment, dietary supplementation of flaxseed induced important changes on lipid metabolism in STZ-induced diabetic hamsters. Serum concentrations of TC were increased in diabetes group without flaxseed supplementation as compared to control group, and dietary

TABLE I
Effects of dietary supplementation of flaxseed on serum concentrations of total cholesterol, HDL-C, AI and triglycerides in hamsters

Measures	Control (C)	C + Flaxseed (CF)	p value	Diabetes (D)	D + F (DF)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	232.78±8.17	206.76±22.1	0.22	273±9.85	205.00±5*	0.0004
HDL-cholesterol (mg/dl)	79.22±9.24	48.21±5.13*	0.007	42.27±4.78	81.04±12.07*	0.006
Atherogenic index (AI)	2.96±0.28	4.30±0.35	0.35	6.49±0.48	2.56±0.31*	0.0002
Triglyceride (mg/dl)	220.69±12.86	201.38±47.41	0.63	335.16±31	312.64±22.58	0.45

Values are shown as means ± SD; * - statistical significant

supplementation of flaxseed significant reduced these levels ($p < 0.001$). Serum concentrations of HDL-C were lower in diabetic group as compared to control group, supplementation with flaxseed significant increasing its levels ($p < 0.01$). AI of diabetic rats was significant decreased by flaxseed supplementation, as compared to diabetic unsupplemented group. Serum concentrations of triglycerides were increased in diabetic hamsters as compared to control group, but flaxseed supplementation reduced triglyceride serum levels, without a statistical significance.

Hepatic concentrations of triglycerides were increased in diabetic groups as compared to control group, but flaxseed supplementation significantly reduced its value

($p < 0.005$). Hepatic concentrations of total cholesterol showed a similar variation to triglycerides levels (fig. 2).

Atherosclerosis is the most prevalent and detrimental complication of diabetes mellitus (10). Other studies investigated the effects of flaxseed on lipid metabolism in postmenopausal women, and demonstrated that supplementation of flaxseed can lower concentrations of serum total cholesterol and non-HDL cholesterol (11).

Whether the hypolipidemic effects of whole flaxseed are due to a single component or the interactions among its components remains unclear. Kuroda et al. (12) evaluated the hypolipidemic properties of a series of diesters of arylanthralene lig-

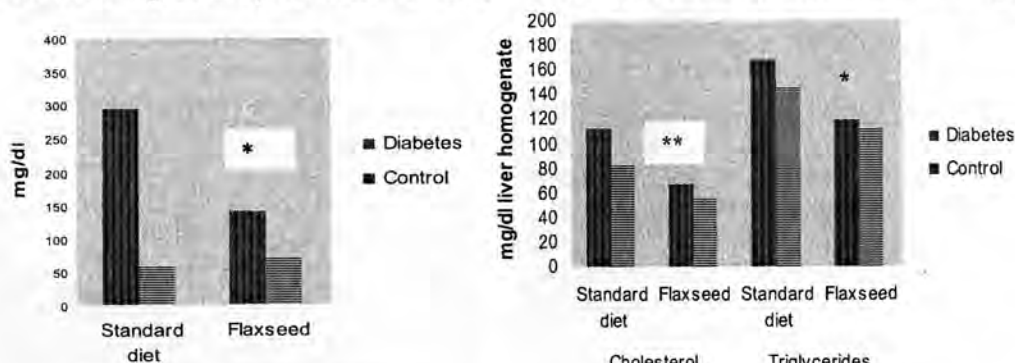


Fig. 1. Effects of dietary flaxseed supplementation on plasma glucose in normal and diabetic hamsters

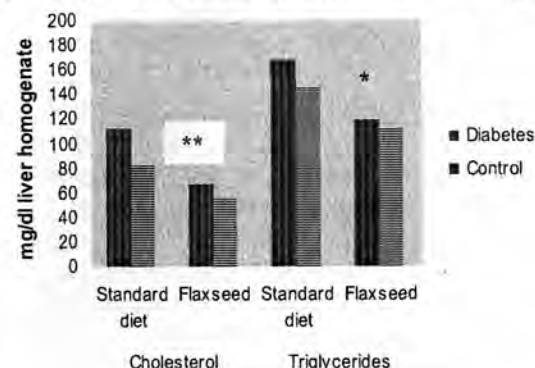


Fig. 2. Effects of dietary flaxseed supplementation on hepatic levels of cholesterol and triglycerides in normal and diabetic hamsters (* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.001$)

nans. They reported that these synthetic lignans effectively lower serum total cholesterol and LDL cholesterol, while increasing HDL cholesterol. Lignans have also been shown to modulate activities of 7 α -hydroxylase and acyl CoA cholesterol transferase, two of the key enzymes involved in cholesterol metabolism. Soluble fiber mucilage present in flaxseed may also contribute to the observed hypocholesterolemic properties. The hypocholesterolemic effects of α -linolenic acid have also been reported, suggesting that feeding a α -linolenic acid-rich diet to rats lowered serum cholesterol levels more effectively than a diet rich in linoleic acid (13).

CONCLUSIONS

The findings of the present study suggest that dietary supplementation with 15% flax-

seed (representing 8% of energy) to diabetic hamsters is effective in reducing total cholesterol, non-HDL cholesterol, and triglycerides, known risk factors of macrovascular diabetic complications.

Our results are consistent with others and seem to suggest that dietary supplementation of flaxseed to normal diet of diabetic hamsters might reduce the incidence of diabetic macrovascular complications through improvement of abnormal lipid metabolism and control of plasma glucose.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by ENRECO, Manitowoc, USA. The authors are grateful to Mihail Axinte and Ioan Nestian of Phytotechny Department, School of Agronomy Iași, for providing the flaxseeds.

REFERENCES

- Halliwell B. Vitamin E and the treatment and prevention of diabetes: a case for a controlled clinical trial. *Singapore Med J* 2002; 43: 479-484.
- Lucas EA, Lightfoot SA, Hammnond LJ et al. Flaxseed reduces plasma cholesterol and atherosclerotic lesion formation in ovariectomized Gloden Syrian hamsters. *Atherosclerosis* 2004; 173: 223-229.
- Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, Van Der Lee M, Adlercreutz H, Salonen JT. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet* 1999; 354: 2112-2115.
- Prasad K, Mantha SV et al. Protective effect of secoisolariciresinol diglucoside against streptozotocin-induced diabetes and its mechanism. *Mol Cell Biochem* 2000; 206 (1-2): 141-149.
- Prasad K et al. Secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed delays the development of type 2 diabetes in Zucker rat. *J Lab Clin Med* 2001; 138 (1): 32-39.
- Prasad K et al. Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglucoside isolated from flaxseed. *Circulation* 1999; 99: 1355-1362.
- Simionescu M, Popov D, Sima A. Cellular and molecular alterations in diabetes-induced cardiovascular complications studied in an original experimental model. In: Cheța D editor. *New Insights into Experimental Diabetes*. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy, 2002, 173-209.
- Haglund O, Loustarienen R, Wallin R, Wibell I, Saldeen T. The effect of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in human supplemented with vitamin E. *Eur J Nutr* 1991; 121: 165-172.
- Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226: 497-509.
- Dhein S, Kabat A, Olbrich A, Rosen P, Schroder H, Mohr FW. Effect of chronic treatment with vitamin E on endothelial dysfunction in a type I in vivo diabetes mellitus model and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 114-122.

11. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (4): 1527-1532.
12. Kuroda T, Kondo K, Iwasaki T, Ohtani A, Takashima K. Synthesis and hypolipidemic activity of diesters of aryl naphthalene lignan and their heteroaromatic analogs. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) 1997; 45: 678-684.
13. Garg ML, Wierzbicki AA, Thomson ABR, Clandinin MT. Dietary saturated fat level alters the competition between α -linolenic and linoleic acid. *Lipids* 1989; 24: 334-339.

NOUTĂȚI

IMPORTANȚA DOZĂRII HOMOCISTEINEI PENTRU EVALUAREA DEPENDENȚEI FIZICE LA PERSOANELE VÂRSTNICE

Dozarea homocisteinei poate fi un important marker al dependenței fizice la persoanele vârstnice. O echipă de cercetători din Taiwan a studiat 1677 de subiecți în vârstă de peste 60 de ani provenind de la National Health And Nutrition Examination survey (NHANES) 1999-2002. Au fost prelucrate 19 chestionare efectuate asupra a 5 domenii majore ale dependenței: activități cotidiene (AC), activități instrumentale (AI), activități sociale (AS), mobilitatea membrelor inferioare (MMI) și activitate fizică globală (AFG). Forța maximală a cvadricepsului a fost măsurată cu un dinamometru izokinetic, viteza de mers normală a fost determinată prin cronometrarea a 20 de pași, iar homocisteina a fost dozată prin imunofluorescență automatizată. Un nivel crescut al homocisteinei a fost asociat cu performanțe scăzute ale AC, AI, AS, AFG după ajustări multivariate. Odds ratio (OR) pentru performanțele scăzute în domeniile evaluate comparând subiecții cu cele mai crescute valori ale homocisteinei față de cei cu valorile cele mai scăzute au fost: pentru AC: OR = 2,18 (IC95% = 1,32-3,59); pentru AI: OR = 1,62 (IC95% = 1,02-2,57); pentru AS: OR = 2,00 (IC95% = 1,14-3,51); pentru AFG: OR = 1,52 (IC95% = 1,05-2,21). Forța de asociere diminuează după o ajustare suplimentară pentru forța cvadricepsului și/sau viteza de deplasare sugerând importanța acestor ultimi doi factori în asocierea dintre homocisteină și dependența fizică (Kuo H-K et al. Relationship of homocysteine levels to quadriceps strength, gait speed and late-life disability in older adults. *J Gerontol Series A: Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 434-439).

Al.D. Ciochină

CONSUMUL DE CAFEA DIMINUĂ RISCUL DE CANCER HEPATIC

Existența unor date potrivit cărora consumul de cafea ar proteja ficatul față de diferite agresiuni, diminuând inclusiv riscul de carcinom hepatocelular (CHC), au determinat pe Larsson și Wolk să verifice această ipoteză printr-o meta-analiză: pornind de la o serie de studii epidemiologice de cohortă și caz-control ce raportau riscul relativ (RR) cu un interval de încredere de 95% (II 95%) pentru CHC în funcție de diferite categorii cantitative ale consumului de cafea, autorii analizează 2260 de cazuri și 239146 de controale. Toate cele 9 studii incluse în meta-analiză (4 studii de cohortă și 5 studii caz-control) evidențiază o relație inversă între consumul de cafea și riscul de CHC, această asociere fiind statistic semnificativă în 6 din cele 9 studii. O creștere a consumului de cafea cu 2 cești pe zi a fost asociată cu o scădere de 43% riscului de CHC (RR: 0,57, II95% 0,49-0,67). În analiza stratificată, riscul relativ de CHC pentru un consum de 2 cești de cafea pe zi a fost de 0,69 (II95% 0,55-0,87) pentru subiecții fără antecedente hepatice și de 0,56 (II95% 0,35-0,91) pentru cei cu afecțiuni hepatice preexistente. Articolul sugerează faptul că un consum de cafea uzual poate reduce riscul de CHC (Larsson S, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer. A meta-analysis. *Gastroenterol* 2007; 132: 1740-1745).

Al.D. Ciochină

INFLUENȚA pH-ULUI ASUPRA STĂRII DE SUPRAFAȚĂ A RĂȘINILOR ACRILICE BAROPOLIMERIZABILE

Ioana Roxana Constantinescu¹, Maria Ursache¹, Diana Mardare²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

¹ Disciplina de Diagnostic oro-dentar și Gerontostomatologie

Universitatea "Al.I. Cuza" Iași

² Facultatea de Fizică

INFLUENCE OF pH ON THE SURFACE ROUGHNESS OF HEAT CURED DENTURE BASE ACRYLIC RESINS (Abstract): Atomic force microscopy can be used to observe the surface changes of dental acrylic resins, providing valid information about the degradation and performance in time of these materials. **Aim:** To investigate the influence of pH on the surface roughness of heat cured denture base acrylic resins using atomic force microscopy. **Material and method:** Two commercially available heat cured denture base acrylic resins were used to fabricate 18 test samples (2,5x1 cm²). The surfaces were polished and the samples were stored in artificial saliva Afron, with a pH value of 5.5 and 6.8. Three samples from every type of acrylic resins were considered reference samples. Roughness measurements were made using atomic force microscopy. **Results:** The denture base acrylic resins showed a higher roughness when the pH was more acid. **Conclusions:** The atomic force microscopy is a non-invasive method which allows to record high-resolution images of the surface topography of acrylic resins. The salivary acidity affects the surface features of the acrylic resins, increasing the roughness. **Key words:** AFM, ACRYLIC RESINS, SALIVARY ACIDITY

Rugozitatea de suprafață a materialelor acrilice, favorizează adeziunea și colonizarea plăcii bacteriene, de aceea este importantă cunoașterea influențelor pe care pH-ul salivar le poate avea asupra stării de suprafață a rășinilor acrilice (1). Rugozitatea se poate determina cu ajutorul microscopiei de câmp apropiat (Scanning Probe Microscopy-SPM), obținându-se imagini ale suprafețelor cu dimensiuni cuprinse între zeci de micrometri și picometri. În plus, se pot măsura proprietăți fizice ale suprafeței ca de exemplu: conductivitatea, distribuția sarcinilor statice, frecarea, câmpul magnetic, modulul elastic, variații de natură chimică a elementelor. Modificările de suprafață pot oferi informații valide nu numai

asupra degradării biomaterialelor utilizate în stomatologie ci și asupra performanței acestora în timp (2).

Studiul prezent a utilizat această metodă pentru a stabili influența pH-ului asupra stării de suprafață a rășinilor acrilice baropolimerizabile.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au realizat 18 probe din rășini acrilice baropolimerizabile, divizate în funcție de tipul rășinii folosite în două grupe: 9 probe realizate din Superacryl® plus roz (Spofa Dental, Cehia) și 9 probe realizate din Superacryl® plus transparent (Spofa Dental, Cehia). S-a confecționat un tipar din mase plastice pentru realizarea probelor cu di-

mensiuni de $2,5 \times 1 \text{ cm}^2$. Rășinile au fost polimerizate la temperatura de $93-100^\circ\text{C}$ și presiunea de 6-8 atmosfere timp de 10 minute. Probele au fost prelucrate cu freze de acrilat, hârtie abrazivă cu granulație fină, lustruite cu perii asociate cu paste de tip AcryluxTM 150 (Advanced Mineral Co, USA) și pufuri. După finisarea de suprafață, probele au fost introduse în salivă artificială Afnor, având următoarea compoziție: NaCl, KCl, Na_2HPO_4 , NaHCO_3 , KSCN și uree. Pentru ajustarea pH-ului s-a adăugat acid lactic, pH-ul obținut fiind de 5,5, respectiv 6,8. Probele introduse în salivă artificială au fost menținute la termostat 24 de ore, la temperatura de 37°C și păstrate timp de 21 de zile. Câte 3 probe din fiecare grupă de rășini acrilice au fost considerate martor, nefiind stocate în salivă artificială.

Pentru determinarea rugozității de suprafață a probelor, s-a utilizat microscopia de forță atomică. Microscopul cu forță atomică este unul din tipurile de microscopie

cu sondă de analiză (SPM) în apropierea suprafeței. Distanța de separare mică dintre sondă și suprafață face posibilă realizarea măsurătorilor pe arii foarte mici ($\mu\text{m} \times \mu\text{m}$), iar pentru obținerea imaginilor, microscopul baleiază sonda peste eșantion, măsurând proprietățile locale. Principalele părți ale unui microscop cu forță atomică sunt: cantilever-ul sau lamela foarte elastică, piezoscanner-ul, sistemul de detecție, sistemul de feedback (fig. 1).

S-a utilizat un vârf cu raza de curbura de 10 nm, timpul de scanare a fost 1,8 s pe linie, iar frecvența de rezonanță a cantileverului de 210 kHz și constanta elastică de 17,5 N/m. În vederea realizării măsurătorilor, s-a folosit modul de lucru cunoscut și sub denumirea de "Tapping Mode" (TM-AFM), pe lamelă aplicându-se un semnal sinusoidal, care a făcut-o să vibreze la distanță de suprafață. Atunci când vârful aflat la capătul lamelei elastice interacționează cu suprafața, amplitudinea semnalului se modifică, diferența de amplitudine fiind proporțională cu topografia suprafeței.

Analiza statistică s-a realizat cu ajutorul programului SPSS 11.5 pentru Windows. Am folosit testul t pentru eșantioane perechi, nivelul de semnificație considerat fiind $p < 0,05$.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru probe realizate din acrilat baropolimerizabil roz (tab. I), la măsurarea rugozității, valorile medii au variat de la 31,7 nm la 36,6 nm pentru probe menținute în salivă artificială, în timp ce pentru soluția de stocaj cu pH 6,8, valorile obținute au

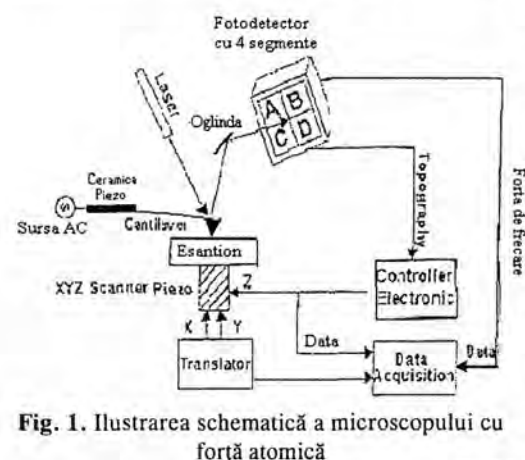


Fig. 1. Ilustrarea schematică a microscopului cu forță atomică

TABELUL I
Rugozitatea medie a probelor din Superacryl® plus roz

Superacryl® plus roz în salivă artificială (pH-5,5)	Superacryl® plus roz în salivă artificială (pH-6,8)	Superacryl® plus roz neinoculat în salivă artificială
Rugozitatea medie (nm)		
36,6	32,8	17
33,4	30,5	16,8
31,7	28,7	15,6

TABELUL II
Testul T pentru eșantioane perechi – Superacryl® plus roz

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	pH 5,5 - pH 6,8	3.23	.49329	.28480	2.0079	4.4587	11.35	2	.008
Pair 2	pH 5,5- martor	17.4	1.89297	1.0929	12.7309	22.1357	15.95	2	.004
Pair 3	pH6,8 - martor	14.2	1.41774	.81854	10.6781	17.7219	17.35	2	.003

TABELUL III
Rugozitatea medie a probelor din Superacryl® plus transparent

Superacryl® plus transparent în salivă artificială (pH-5,5)	Superacryl® plus transparent în salivă artificială (pH-6,8)	Superacryl® plus transparent neinoculat în salivă artificială
Rugozitatea medie (nm)		
19,4	17,5	11,3
20,2	18,7	12,2
20	17,3	11,8

variat de la 28,7 nm la 32,8 nm. În cazul probelor considerate drept martor, valorile rugozității s-au încadrat între 15,6 nm, respectiv 17 nm.

Analiza datelor statistice (tab. II), a indicat faptul că rugozitatea materialelor acrilice baropolimerizabile roz, a crescut semnificativ pe măsură ce pH-ul salivei artificiale a devenit mai acid ($p=0,008 < 0,05$). De asemenea s-au remarcat diferențe statistice semnificative ale rugozității de suprafață, între probele considerate martor și probele menținute la pH-ul de 5,5 ($p=0,004 < 0,05$), respectiv la pH-ul de 6,8 ($p=0,003 < 0,05$).

Tabelul III indică valorile medii ale rugozității la măsurarea probelor din acrilat baropolimerizabil transparent.

Pentru rășinile acrilice baropolimerizabile transparente, analiza statistică a indicat o creștere semnificativă a rugozității de suprafață pentru probele menținute în pH acid, comparativ cu cele menținute la un pH de 6,8 ($p=0,029 < 0,05$). Între probele martor și cele menținute la pH-ul de 5,5 ($p=0,0001 < 0,05$), respectiv 6,8 ($p=0,002 < 0,05$), diferențele în ceea ce privește

rugozitatea au fost statistice semnificative, remarcându-se o creștere a acesteia.

Cavitatea orală, prin umiditate, variații de temperatură și de pH poate contribui la modificările de suprafață ale rășinilor acrilice. De asemenea, alterările de suprafață ale rășinilor acrilice utilizate în confecționarea protezelor parțiale și totale amovibile, cauzate de aciditatea salivară, pot interveni în acumularea de placă bacteriană. Rugozitatea favorizează formarea de nișe ecologice, permițând dezvoltarea microorganismelor, care sunt astfel protejate de măsurile de igienizare aplicate și de forțele de frecare (3). Rășinile acrilice prezintă o capacitate de absorbție a fluidelor, aspect ușor determinat de energia internă crescută și de grupările carboxilice prezente în rășină (4). Datorită acestei proprietăți, protezele acrilice plasate în cavitatea orală au capacitatea de absorbției a salivei, modificându-și în timp proprietățile. Haselton și colaboratorii (5) au observat că rugozitatea de suprafață a crescut pentru toate materialele studiate după menținerea într-un mediu fluid. De asemenea, Zissis et al. (6) au remarcat o creștere a rugozității pentru

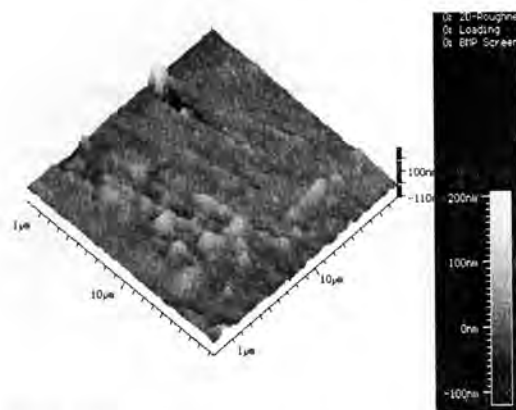


Fig. 2. Acrilat baropolimerizabil roz pH - 6,8

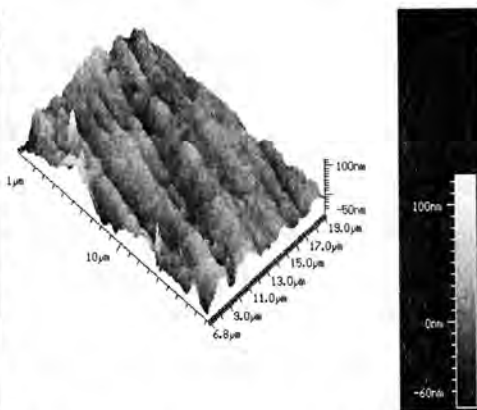


Fig. 3. Acrilat baropolimerizabil roz pH-5,5

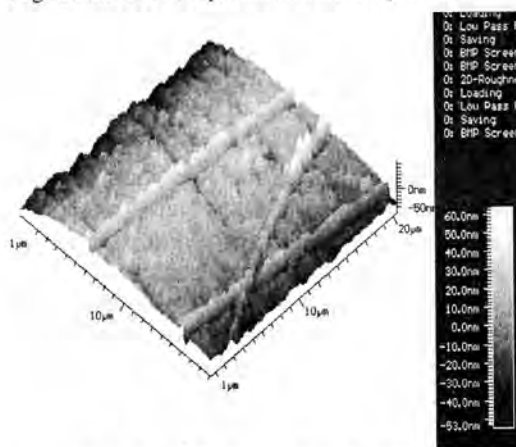


Fig. 4. Acrilat baropolimerizabil transparent pH-6,8

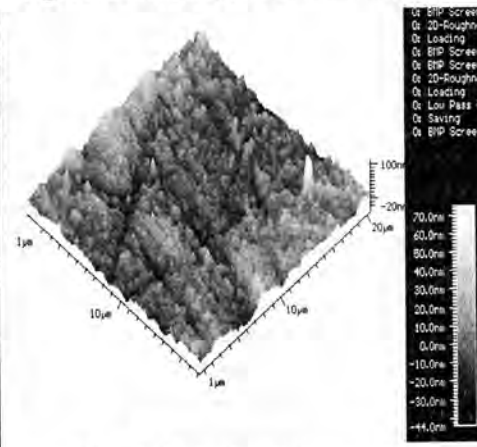


Fig. 5. Acrilat baropolimerizabil transparent pH-5,5

toate materialele acrilice utilizate în protezarea amovibilă, indicând posibilitatea acumulării de placă bacteriană (7).

În studiul de față s-a remarcat o creștere a rugozității materialelor acrilice în condițiile scăderii pH-ului salivei artificiale. În cazul acrilatelor baropolimerizabile roz, rugozitatea a fost semnificativ mai mare în condițiile scăderii pH-ului salivei artificiale (fig. 2, 3).

Măsurarea rugozității pentru probele realizate din acrilat baropolimerizabil transparent (fig. 4, 5), a evidențiat o creștere a acestuia când pH-ul salivei artificiale a fost de 5,5, comparativ cu pH-ul de 6,8 și cu

probele martor.

Rășinile acrilice nu sunt rezistente din punct de vedere chimic. Degradarea și eroziunea se produc datorită incompletei polymerizări și influenței pe care o au fluidele (8). Deoarece variațiile pH-ului mediului oral și în special cele spre aciditate au capacitatea de a afecta starea de suprafață, rezistența la uzură, capacitatea de absorbție și solubilitatea materialelor acrilice (8), analiza modificărilor biomaterialelor în soluții cu pH-uri diferite este importantă pentru viitoarele măsuri de îmbunătățire ale materialelor utilizate în stomatologie. Pe de altă parte, creșterea rugozității mărește zona de

interfață pentru adeziunea dintre salivă și proteză, legătura dintre acestea ameliorându-se. Totuși, există controverse și cercetările efectuate nu consideră rugozitatea ca fiind un factor relevant, demn de luat în considerație în acest sens, datorită efectelor sale negative (9).

Calitățile de suprafață ale protezelor acrilice, privitoare la solicitările funcționale și parafuncționale față de agenții chimici și biologici ai mediului oral, sunt în funcție, pe de o parte de calitățile materialului din care sunt confecționate, iar pe de altă parte de tehnologia de prelucrare a acestor biomateriale care nu este întotdeauna optimă. Prelucrarea pieselor protetice, constituie o fază tehnologică foarte importantă cu implicații în fiabilitatea aparatului gnato-prostetic, precum și integrarea sa în morfofiziologia sistemului stomatognat.

CONCLUZII

Prezența în cavitatea bucală a materialelor acrilice, implică o serie de inconveniente, interacțiunea rășină acrilică - salivă conducând la apariția de microporozități, cu efecte variabile asupra funcționalității piesei protetice sau chiar reacții iritative la nivelul mucoasei orale.

Starea de suprafață a rășinilor acrilice baropolimerizabile, este dependentă de pH, rugozitatea amplificându-se în condițiile creșterii acidității salivare.

Microscopia de forță atomică permite obținerea unor imagini de înaltă rezoluție a caracteristicilor de suprafață a rășinilor acrilice. Metoda nu modifică suprafețele scanate și permite o evaluare exactă a stării de suprafață a protezei.

BIBLIOGRAFIE

1. Bollen CM, Lambrechts P, Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater* 1997; 13 (4): 258-269.
2. Nguyen T, Xiaohong G, Vanlandingham M, Ryntz R, Nguyen D, Johnatan M. Nanoscale characterization of coating surface degradation with tapping mode atomic force microscopy. *Annual Meeting of the Adhesion Society* 2003; 189 (5): 248-252.
3. Quirynen M, Bollen CM. The influence of surface roughness and surface free energy on supra- and subgingival plaque formation in man: a review of the literature. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 1-14.
4. Anusavice KJ. *Phillip's Science of Dental Materials*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996.
5. Haselton DR, Diaz-Arnold A M, Dawson DV. Effect of storage solution on surface roughness of provisional crown and fixed partial denture materials. *J Prosthodont* 2004; 13 (4): 227-232.
6. Zissis AJ, Polyzois GL, Yannikakis SA, Harrison A. Roughness of denture materials: a comparative study. *Int J Prosthodont* 2000; 13(2): 136-40.
7. Quirynen M, Bollen CM, Papaioannou W, Van Eldere J, van Steenberghe D. The influence of titanium abutment surface roughness on plaque accumulation and gingivitis: short-term observations. *Int J Oral Maxillofac Implant* 1996; 11 (2): 169-178.
8. Örtengren U, Langer S, Göransson Anna, Lundgren T. Influence of pH and time on organic substance release from a model dental composite: a fluorescence spectrophotometry and gas chromatography/mass spectrometry analysis. *Eur J Oral Sci* 2004; 112 (6): 530-539.
9. Darvell BW, Clark RK. The physical mechanisms of complete denture retention. *Br Dent J* 2000; 189 (5): 248-252.

STATUSUL ODONTAL LA POPULAȚIA ADULTĂ DE 35-44 ANI DIN JUDEȚUL IAȘI

Alice Murariu¹, I. Dănilă², Carmen Hanganu¹
 Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
 Facultatea de Medicină Dentară
¹ Disciplina de Dentistică Comunitară
² Disciplina de Dentistică Preventivă

DENTAL CARIES IN IAȘI ADULTS 35 TO 44 YEARS (Abstract): Aim: To determine the prevalence and severity of dental caries in Iasi adults aged 35 to 44. **Material and method:** A cross-sectional study was conducted in urban and rural area of Iași. A total of 928 people were examined. The World Health Organization's caries criteria were used. **Results:** Caries prevalence was 66.7% and the mean DMF-T index was 10.30. Significant statistical differences in dental caries prevalence were found according to sex, province and urbanization, family income. **Conclusion:** The worst results were observed in the group of lower income and rural area, indicating a need for the implementation of social policies that address these populations aiming and diminishing the differences in the health-disease process indicators. **Key words:** ADULTS, DENTAL CARIES, SOCIOECONOMIC FACTORS

Monitorizarea tendințelor referitoare la prevalența și distribuția cariei dentare este esențială pentru stabilirea unei strategii naționale și internaționale cu privire la îmbunătățirea serviciilor stomatologice. Pe plan internațional apar diferențe mari de la o țară la alta privind numărul și calitatea datelor epidemiologice disponibile. În unele țări nordice, mai ales în Danemarca, există un sistem cuprinzător ce înregistrează anual starea de sănătate a copiilor. În alte țări, cum sunt: Irlanda, S.U.A., Franța, există programe naționale de supraveghere epidemiologică care permit aprecierea reală a statusului oral al populației. La cealaltă extremă se găsesc țările care dețin foarte puține date epidemiologice reprezentative, de multe ori acestea provenind dintr-o singură regiune (1).

În acest context studiul populațional își propune să contribuie la cunoașterea morbidității prin carie dentară la un eșantion

populațional din județul Iași.

MATERIAL ȘI METODĂ

Realizat după metodologia cercetării populaționale de tip descriptiv, studiul s-a derulat pe parcursul a 5 ani, 2001-2006, incluzând subiecți cu vârsta de 35-44 de ani din zona urbană și rurală a județului Iași. Pentru realizarea studiului am ales cabinete stomatologice din orașele Iași (ambulatoriu de specialitate al Spitalului „Sf. Spiridon”, 2 cabinete private și 2 cabinete aflate în rețeaua care deservește populația ce lucrează în întreprinderile din zona industrială a orașului Iași) și Pașcani, precum și cabinete din zonele limitrofe orașului Iași, Dancu, Tomești.

Studiile populaționale presupun alegerea unui segment al populației studiate care să o reprezinte în totalitate, eșantionul populațional. Mărimea eșantionului de studiu se determină cu ajutorul unor formule precise,

ținând cont de prevalența cariei dentare din teritoriul respectiv, precum și de numărul total de subiecți din care s-a extras eșantionul. Astfel, am ținut cont de prevalența cariei dentare (68,8%) din România, valoare obținută din studiul efectuat în 1997, precum și de datele demografice ale populației adulte din județul Iași, obținând un lot populațional format din 928 de subiecți, ale căror caracteristici sociale și demografice sunt prezentate în tabelul I.

Înregistrarea statusului oral a fost realizată cu ajutorul fișei O.M.S. Completarea fișei s-a făcut conform metodologiei Organizației Mondiale a Sănătății, astfel încât s-a putut realiza respectarea fiecărui criteriu

standard de evaluare orală (2).

Metoda de studiu a implicat calcularea indicatorilor de morbiditate a afecțiunilor odontale: prevalența cariei dentare, indicatorii de intensitate a cariei dentare: CAO-D, C-D, A-D, O-D. Înregistrarea acestor coduri s-a efectuat pe considerente clinice: inspecție și palpăre cu sonda dentară, fără a apela la examene complementare. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS.10.0, program ce permite realizarea unei interfețe necesare introducerii și prelucrării corecte a informațiilor în baza de date.

REZULTATE

Calculul prevalenței cariei dentare

Prevalența cariei dentare la populația adultă din eșantionul populațional este de 66,70%. Calculul prevalenței după criteriile demografice și sociale, sex, mediul de rezidență, precum și de nivelul socio-economic evidențiază diferențe, care au fost testate cu ajutorul statisticii Chi-pătrat și care se regăsesc în tabelul II.

Se constată că valorile prevalenței cariei dentare diferă în funcție de variabilele socio-demografice analizate, diferențe care sunt statistic semnificative la un prag de semnificație, $p < 0,05$, fiind mai mari la subiecții de sex masculin, în mediul urban și la populația cu venituri mici.

TABELUL I
Distribuția eșantionului populațional în funcție de variabile socio-demografice

Variabile socio-demografice	Nr. subiecți	%
Masculin	474	50,98
Feminin	454	49,08
Urban	491	53,33
Rural	437	46,66
Nivel socio-economic scăzut	151	16,27
Nivel socio-economic mediu	451	48,59
Nivel socio-economic ridicat	326	35,12
Salariat	832	89,7
Somer	96	10,3

TABELUL II
Distribuția prevalenței cariei dentare în funcție de variabile socio-demografice

Variabile socio-demografice	Prevalența (%)	Test statistic Chi-pătrat
Distribuția pe sexe		$p=0,028$
Masculin	69,40	
Feminin	63,87	
Mediul social		$p=0,002$
Urban	62,11	
Rural	71,87	
Nivelul socio-economic		$p=0,001$
Scăzut	74,83	
Mediu	77,82	
Ridicat	47,83	

TABELUL III
Indicatorii de intensitate a cariei dentare în funcție de variabilele socio-demografice

Variabile socio-demografice	Indicatori odontali			
	CAO-D	C-D	A-D	O-D
Urban	10,01	1,79	2,69	3,57
Rural	10,64	2,52	3,37	4,76
Feminin	10,35	1,95	2,28	5,58
Masculin	10,26	2,31	3,14	4,82
Salariați	10,35	1,94	2,29	5,57
Șomeri	9,83	3,96	4,1	1,74

Calculul indicatorilor de intensitate a cariei dentare

Cel mai important dintre acești indicatori este indicele CAO-D a cărui valoare medie înregistrată este de 10,30. Ceilalți indicatori, C-D, A-D, precum și O-D au valorile medii de: 2,13, 3,01, respectiv, 5,19.

Valorile diferă în funcție de variabilele socio-demografice, fiind mai mari la populația din zona rurală, CAO=10,64, decât la cea din mediul urban, 10,01. În funcție de distribuția pe sexe, valori mai mari CAO sunt întâlnite la subiecții de sex feminin, decât la cei masculin, 10,35, comparativ cu 10,26. Șomerii prezintă un indicator CAO mai mic decât salariații, 9,83, respectiv, 10,35. Rezultatele detaliate ale indicatorilor de intensitate a cariei dentare sunt prezentate în tabelul III.

DISCUȚII

În România, conform datelor furnizate de Institutul Național de Statistică, au fost efectuate studii naționale cu privire la morbiditatea prin carie dentară și boală parodontală, în anii 1977, 1983, iar mai recent, din anul 1997 (3).

În studiile anterioare, prevalența cariei dentare la populația adultă a înregistrat următoarele valori: 60,2% în anul 1983, 68,8% în anul 1997. Detalierea pe zone geografice a relevat faptul că Moldova se caracteriza printr-o valoare mai mare decât media pe țară, de 73%.

În studiul de față am găsit o valoare a prevalenței cariei dentare de 66,7%, valoare care este apropiată de media pe țară, dar mai mică decât cea din Moldova pentru 1997.

Se semnalează diferențe între valorile înregistrate pentru populația din mediul urban: 62,2% în 1983, 66,7% în 1997, în 2006 valoarea este de 62,1%, asemănătoare celei din anul 1983. Pentru mediul rural, aceste valori au variat de la 57,9% în 1983, la 70,1% în 1997, ajungând la 71,87% în 2006. Cu alte cuvinte, dacă pentru mediul urban, s-a observat o scădere a prevalenței cariei dentare, comparativ cu anii trecuți, în mediul rural, situația este opusă, constataându-se creșterea acesteia.

Cel mai important indicator care apreciază intensitatea bolii carioase este CAO. Valoarea găsită în studiul de față este de 10,3. Pentru populația adultă a României, singurele date disponibile au fost furnizate de Petersen și Tănase (4) în 1997, care printr-un studiu descriptiv efectuat într-o întreprindere din București au găsit o valoare medie CAO de 10,2. Se observă din distribuția componentelor C-D, A-D și O-D că situația înregistrată la populația din eșantion este favorabilă, indicând un staus odontal în care predomină componenta O-D. Cu toate acestea, ceilalți 2 indicatori au valori apropiate, ușor mai crescute pentru dinții extrași, decât cei cariați. Dacă ne raportăm la situația existentă în alte țări, constatăm că valorile CAO-D variază foarte mult, de la valori scăzute de 2,11 pentru

populația Chinei, până la 20, pentru cea din Australia, sau chiar 20,9 pentru Noua Zeelandă (5). Dar, fără a ne bucura de locul pe care îl ocupăm pe această scară ierarhică, nu trebuie să minimalizăm un aspect deosebit de important. Acesta se referă la ponderea pe care o au componentele C-D și A-D, deoarece subliniază o serie de aspecte legate de: nivelul financiar al sistemului de sănătate orală, gradul de penetrabilitate al acestuia în rândul populației cu venituri mici, al celor din zone geografice puțin accesibile, gradul de adresabilitate și de educație sanogenă a populației. Privit din această prismă, se observă faptul că țările puternic industrializate, chiar dacă înregistrează valori CAO mai mari, au o pondere redusă a componentelor C-D și A-D. În cazul Australiei, valorile „vorbesec de la sine”: 0,20 pentru C-D, 7,5 pentru A-D și 13,1 pentru O-D. La polul opus se situează țările sărace, cum este cazul Indiei, la care predomină componenta C-D cu o valoare de 4,2, A-D de 2,1 și O-D de 0,1, valoarea totală CAO fiind de 6,4, aparent cu un status mai bun decât al populației din Australia. Am considerat mai oportună realizarea unei comparații cu țări din Europa de est care au avut în trecut același sistem politic și sanitar. Pentru unele țări foste comuniste, valorile CAO le depășesc pe cele din România, respectiv, 17,7 Cehia (molarul 3 inclus), 19,3 Polonia, 16,5 Bulgaria, 15 Ungaria. Altele au valori mai mici, cum este cazul Moldovei cu un indice CAO de 6,3, a Ucrainei unde valoarea este de 9, și chiar asemănătoare, cum este Albania, la care se înregistrează 10,7. Trebuie subliniată aceeași constatare, că, dacă pentru Moldova, Ungaria și Polonia predomină componenta A-D, pentru Cehia, Slovenia și Lituania, ponderea cea mai mare o are componenta O-D.

Raportat la mediul de rezidență, am găsit valorile cele mai mari la nivelul componentei C-D și a celei A-D pentru subiecții din mediul rural, decât la cei din urban.

Alte inegalități semnalate se referă la componenta O-D care înregistrează valori mai mari la subiecții din urban. Încercând o explicație, ar putea fi incriminați ca factori de risc: adresabilitatea scăzută datorată distanței mari până la cabinetul stomatologic, gradul scăzut de educație sanitară, dar și lipsa fondurilor financiare necesare unui trai decent, rămâne însă o problemă primordială și, din păcate, nerezolvată până acum de nici un sistem național de protecție socială. De altfel, nici unele țări puternic industrializate nu se pot lăuda cu uniformizarea acestor valori, ca de exemplu în cazul Franței, unde valorile O-D sunt mai mari la populația din zonele urbane, iar la cele din rural predomină componenta A-D (6). În aceeași situație se găsesc și subiecții care sunt șomeri față de cei care sunt salariați. Șomerii se confruntă cu problema lipsei fondurilor financiare, aspect care se concretizează prin valori mari ale indicatorului C-D, de 3,96, comparativ cu valorile reduse, de 1,94 pentru salariați.

Astfel, în urma rezultatelor obținute în studiul de cercetare și prin realizarea unei comparații pertinente și obiective, se poate atrage atenția forului politic asupra problemelor grave cu care se confruntă un sector populațional defavorizat din punct de vedere financiar, geografic și cultural. Acesta este alcătuit din subiecții fără ocupație, atât din urban, cât și din rural, din populația din zone rurale care nu are acces la îngrijiri de sănătate orală adecvate, subiecți care nu beneficiază de asigurări de sănătate orală.

CONCLUZII

1. Prevalența cariei dentare la eșantionul populațional din Iași este de 66,70%.

2. Prevalența cariei are valori mari la populația din rural, față de urban, la subiecții de sex masculin, față de cei de sex feminin, precum și la cei cu un nivel economic scăzut.

3. La subiecții de sex masculin sunt mai

mari valorile indicatorilor C-D și A-D, pe când la subiecții de sex feminin predomină componenta O-D.

4. Valori mai mari ale indicatorului O-

D au fost observate la subiecții din mediul urban, iar în mediul rural, au fost semnalate valori mai ridicate la indicatorii C-D și A-D.

BIBLIOGRAFIE

1. Antunes JLF, Narvai ZJ. Measuring inequalities in the distribution of dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004; 32: 41-48.
2. *** World Health Organization. *Oral Health Surveys: Basic Methods*. 3rd ed. Geneva: WHO, 1987.
3. *** Ancheta medicală a stării de sănătate a populației. Morbiditatea buco-dentară: iunie-iulie 1997. București: CCSS-Ministerul Sănătății, 1998.
4. Petersen PE, Tănase M. Oral health status in an industrial population in Romania. *Int Dent J* 1997; 47: 194-197.
5. *** World Health Organization. *Global Oral Health Data Bank*. Geneva: WHO 2002.
6. Hjert A, Grindeford H, Sundberg H, Rosén M. Social inequality in oral health and use of dental care in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29: 167-174.

NOUTĂȚI

CLAUDINE ȘI OCLUDINE ÎN MUGURI DENTARI NORMALI ȘI AMELOBLASTOAME

Pornind de la ipoteza conform căreia aprofundarea caracterizării moleculare a dinților umani în dezvoltare și a ameloblastoamelor - tumori cu origine în organul smalțului - va conduce la elucidarea mecanismelor implicate în procesul de tumorigeneză, studiul raportat abordează două tipuri de molecule - claudine și ocludine, analizând modelul distribuției imunohistochimice a acestora în statusul normal (2 cazuri), tumoral benign (25 cazuri) și, respectiv, malign (4 cazuri). În ameloblastoame, claudina 1 și claudina 7 au prezentat cea mai puternică expresie, în timp ce claudina 4 a fost exprimată mai puțin frecvent, iar claudina 5 și ocludina au fost prezente foarte rar. Localizarea asociată pozitivității maxime pentru claudine a fost la nivelul celulelor asemănătoare reticulului stelat central, care înconjurau microchiștii, și în ariile cu diferențiere scuamoasă. Nu au fost semnalate diferențe în expresia acestor molecule între ameloblastoamele benigne și cele maligne, și nici între diferitele subtipuri histologice de ameloblastoame. În cazul dinților în dezvoltare, claudina 1 și claudina 7 au fost puternic exprimate în epiteliul smalțului, în ameloblaste și în matricea smalțului, claudina 4 a fost slab exprimată, claudina 5 a fost prezentă numai în vase, iar ocludina - exprimată slab sau negativă. Rezultatele studiului imunohistochimic conduc la următoarele concluzii: (i) pentru ameloblastomele, supraexpresia claudinelor în zonele cu microchiști poate indica tentativa lor de menținere a coeziunii celulare - interepiteliale; (ii) pentru dinții în dezvoltare, reacția imunohistochimică puternică a ameloblastelor și a matricei smalțului nou sintetizată, pentru claudina 1 și claudina 7, poate susține implicarea lor în semnalizarea celulară care intervine în formarea smalțului (Bello IO, Soini Y, Slootweg PJ, Salo T. Claudins 1, 4, 5, 7 and occludin in ameloblastomas and developing human teeth. *J Oral Pathol Med* 2007; 36 (1): 48-54).

Irina-Draga Căruntu

MEDICINĂ DENTARĂ

TEHNICI ȘI METODE

RANFORSAREA ACRILATELOR PRIN INSERTURI METALICE ȘI NEMETALICE (CU FIBRE DE STICLĂ)

Elena Preoteasa¹, Cătălina Măgureanu Murariu¹

Ecaterina Ionescu², Cristina Teodora Preoteasa¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București

Facultatea de Medicină Dentară

1 Catedra de Protetică Dentară Mobilă

2 Catedra de Ortodonție

ACRYLIC RESIN REINFORCEMENT WITH METALLIC AND NONMETALLIC INSERTS (Abstract): In current using of acrylic resin for removable dentures and orthodontic treatments we are frequently facing the fact of base fracture. The repairing of this, determine most of the time, discomfort of the patient, by excluding the prosthetic device, affecting the treatment, losing patient's time, doctor's time, implying the dental laboratory and extra expenses. The causes of fractures are many, from clinical cases with some specific anatomic and functional particularities, or parafunctional, to the incorrect designing, manufacturing or wearing of the prosthetic part, being connected with the materials characteristics. The consequences and costs of these fractures are leading to unsatisfying results in some of the clinical cases, in presence of parafunctions like bruxism or clenching and specifically for the new types of prosthetic rehabilitation, on natural teeth or implants. **Key words:** REINFORCEMENT, METALLIC INSERTS, NONMETALLIC INSERTS, ACRYLIC RESIN

Bazele protezelor mobile au fost și sunt realizate în cea mai mare parte din rășini acrilice (polimetilmetacrilatul-PMMA). PMMA a înlocuit la mijlocul secolului al XIX-lea cauciucul (vulcanitul), folosit până atunci ca material pentru baza protezelor (din 1855, citat de Phoenix R, 1996, (1,2)). El s-a dovedit și ulterior prin încercările de înlocuire a lui (cu polistirenul, polivinil-acrilatul sau poliamidele, nylon), că prezintă proprietăți fizice, toleranță biologică și calități estetice mai bune decât alte materiale (3,4,5,6). Au fost testate și utilizate și rășini fotopolimerizabile (uretan dimetacrilat), la rândul lor cu o serie de inconveniente.

PMMA prezintă o serie de avantaje, dar și dezavantaje în realizarea bazelor acrilice pentru piesele protetice definitive (proteze mobile, aparate ortodontice).

Astfel, PMMA prezintă o serie de avantaje, cum ar fi: tehnologiile relativ simple, puțin costisitoare, se obțin piese protetice cu aspect estetic plăcut, biocompatibile, iar reparațiile lor sunt relativ simple. Dintre dezavantaje, principalele inconveniente sunt: porozitatea lor, modificările volumetrice în cursul polimerizării, rezistența mecanică relativ redusă și reducerea ei în timp prin "îmbătrânirea" acrilatului, la care se adaugă o serie de alte inconveniente legate de modificările coloristice, efectul toxic etc.

PREMIZE

Ca urmare a rezistenței biomecanice scăzute a acrilatelor, se produce relativ frecvent fracturarea bazelor acrilice ale protezelor. Fracturarea protezelor prin numărul mare și aria de cuprindere a situațiilor clinice, prin implicațiile practice, socio-

umane, necesitând uneori reluarea tratamentelor, cu timp și costuri noi, impune în condițiile noilor materiale și tehnologii o nouă abordare. Astfel, legat de costul reparațiilor sunt citate pentru reparațiile de proteze fracturate costuri care au depășit în Marea Britanie valoarea anuală de 18000000 lire sterline (6), iar pentru 1984, peste 2000000 lire serline (7,8).

Factorii anatomici (torusul palatin proeminent, frenul labial cu inserție înaltă) și funcționali (ocluzia instabilă și suprasolicitarea ocluzală (9)), sunt citați atât în literatura română (4,6) cât și în cea internațională (10,11,12,13,14), ca factori favorizanți ai fracturilor bazelor acrilice.

Prin asocierea mai multor factori crește riscul la fractură a protezelor. Lejoyeux, Zarb, Ene atrag atenția asupra frecvenței maxime a fracturării bazei protezelor când se asociază prezența torusului cu rascroirea largă la nivelul frenului labial (cu inserție înaltă) și se realizează și diastemă (greșeală de concepție) (4,5,10,12).

La acești factori se pot adăuga forțele masticatorii excesive, din parafuncții, în edentațiile unimaxilare (15,16,17), prin reducerea bazei ca urmare a creșterii resorbite și prin instabilitatea protezelor sau în condiții de stres.

Rezistența mecanică redusă a materialelor acrilice este și urmarea structurii



Fig. 1. Proteză maxilară cu fractură

chimice a materialelor și a modificării ei în timp (îmbătrânire, oboseala materialului).

Utilizarea protezelor și igienizarea lor corectă, pot preveni fracturarea protezelor. Pe lângă posibila fracturare, utilizarea unor alimente fierbinți sau cu potențial abraziv pot afecta structura materialului, a bazei acrilice. De asemenea, degradarea acrilatelor poate fi produsă de utilizarea pe o perioadă prelungită, dar și de unii agenți de întreținere a pieselor protetice, cum ar fi peroxidul alcalin (18).

Fracturile protezelor sunt mai frecvente la maxilar decât la mandibulă (în 80% din cazuri sunt accidentale), iar ca localizare ele sunt mai frecvente pe sau în apropierea liniei mediane (fig. 1) (favorizate de forma curbă a arcadei și bolții palatine, cu concentrarea solicitărilor la acest nivel) (19,20).

Fracturarea este prezentă la supraprotezări pe dinți sau pe implantate (21) și mai ales când baza prezintă o grosime redusă.

Pentru a reduce numărul fracturărilor bazelor acrilice, de-a lungul timpului au fost analizate accidentele posibile la nivelul bazelor acrilice, locul și cauzele lor, precum și posibilitățile de prevenire și de creștere a rezistenței biomaterialelor dedicate bazei acrilice. Astfel, au fost analizate situațiile clinice cu risc crescut de fractură, modificările inevitabile ale acrilatului ca urmare a caracteristicilor PMMA, nerespectării tehnologiilor de realizare (22), a parametrilor impuși, modificărilor în timp, prin îmbătrânirea acrilatului, cu grade diferite în raport cu calitatea materialelor, respectarea tehnologiilor, durata de viață a materialelor. De asemenea, au fost stabilite principii în conceperea și realizarea protezelor și au fost propuse tehnologii și materiale noi. Prin îmbunătățirea calității acrilatelor sau prin noi materiale s-a urmărit creșterea rezistenței acestor materiale la impact, la flexiune, la fenomene de oboseală, la creșterea modului de elasticitate, având în vedere și caracteristicile estetice.

RANFORSAREA ACRILATELOR

Pornind de la prezența relativ frecventă a protezelor fracturate, studiul nostru a urmărit creșterea caracteristicilor biomecanice ale bazelor acrilice, fiind luate sub observație două metode: ranforsarea acrilatului prin introducerea de incluziuni metalice (plase metalice) și nemetalice (fibre de sticlă).

a). Ranforsarea cu incluziuni metalice

De multe ori sunt utilizate, mai ales pentru proteza mandibulară, ca incluziuni metalice, fire metalice rotunde sau semi-rotunde. Din punct de vedere clinic aceste pseudoranforsări, cum le numește Grimonster (13,14), pot crește rezistența la flexiune și la impact dar nu pe cea determinată de

oboseala materialului prin solicitare. Se impune o grosime minimă a fibrelor de ranforsare de 1,5 mm și orientarea plană sau convexă a lor, în raport de modelul clinic (direcția bazei acrilice).

O posibilitate de ranforsare, este utilizarea de plase metalice, corespunzătoare bolții palatine (fig. 2, 3), ele putând fi complete sau inelare (fig. 4).

O altă posibilitate de obținere a rezistenței sporite a bazelor protezelor, este utilizarea plăcilor metalice. Tehnologia realizării unor astfel de proteze este mult mai complicată, presupunând ca și în protezarea scheletată realizarea într-o primă etapă a scheletului metalic pe model duplicat și ulterior baza metalo-acrilică (23,24,25). De



Fig. 2. Proteza ranforsata cu plasa metalica

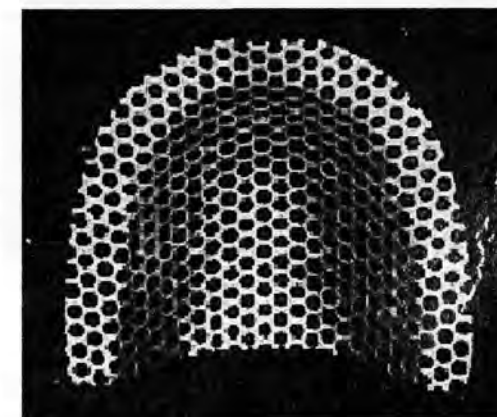


Fig. 3. Plasa metalica completa

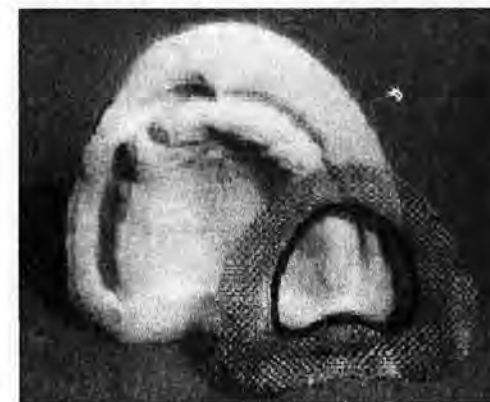


Fig. 4. Plasa metalica inelara



Fig. 5. Proteza veche cu reparatii multiple

asemenea, apar probleme legate de aderența la acrilat și aspectul estetic.

b). Ranforsarea cu fibre de sticlă

Utilizarea fibrelor nemetalice pentru ranforsarea polimerilor este cunoscută în industria aerospațială, aeronautică, a automobilelor.

În 1967 Grant și Greener (26), au utilizat fibre și monocristale microscopice de carbon (carbură de siliciu) sau de corindon (oxid de aluminiu), cu diametru de 1-10 micrometri, influențând astfel modulul de elasticitate și comportamentul la tracțiune și flexiune, acestea devenind principalele puncte de rezistență.

În perioada actuală ranforsarea acrilatului a fost încercată și realizată prin fibre de sticlă, carbon, aramidă (Kevlar) și fibre de polietilenă și chiar prin utilizarea de nanoparticule.

În acest sens vom descrie o modalitate relativ simplă de ranforsare a bazelor acrilice cu fibre de sticlă, cu detaliile tehnice.

Pentru protezare a fost selectat un pacient cu fracturarea repetată (de patru ori) a protezei parțiale maxilare, devenită în timp totală, prin completarea dinților pierduți (fig. 5).

Ca tip facial, pacientul aparține clasei a II-a scheletală, hipodivergent (caracterizat de o forță mare musculară), la care se adaugă antagoniștii reprezentați de dinți natura-

li și lucrări fixe. Armarea bazei protezei se impunea în aceste condiții cu atât mai mult, cu cât soluția aleasă, a fost de supraprotezare maxilară (pentru a păstra condiții mai bune de protezare, dar care creștea riscul de fracturare a protezei, în prezența dinților sub proteză).

Pentru armare au fost alese fibre de sticlă scurte, secționate la o lungime de 0,5 cm, ce au fost introduse în masa de polimer. În prealabil aceste fibre (fig. 6) au fost umectate pentru 1-15 minute în monomer, pentru a realiza o mai bună legătură în masa de acrilat.

A fost pregătit în prealabil tiparul, prin îndepărtarea cerii și izolarea lui (fig. 7, 8).

Fibrele de sticlă, umectate în monomer, au fost introduse în pulberea de acrilat (fig. 9). S-a adăugat monomerul și printr-o bună spatulare, s-a urmărit omogenizarea agen-

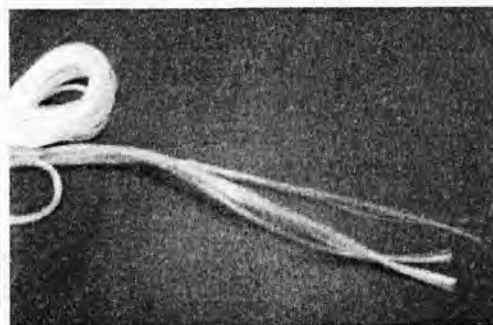


Fig. 6. Fibre de sticlă

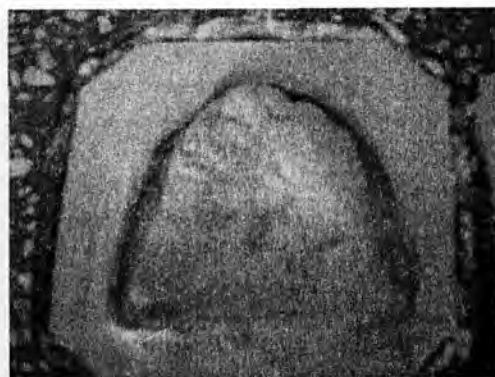


Fig. 7. Tiparul - partea corespunzătoare câmpului protetic



Fig. 8. Tiparul - partea cu dinții artificiali

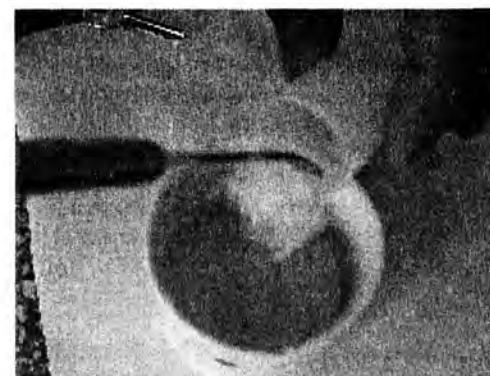


Fig. 9. Introducerea fibrelor în pulberea de acrilat



Fig. 11. Introducerea pastei în tipar

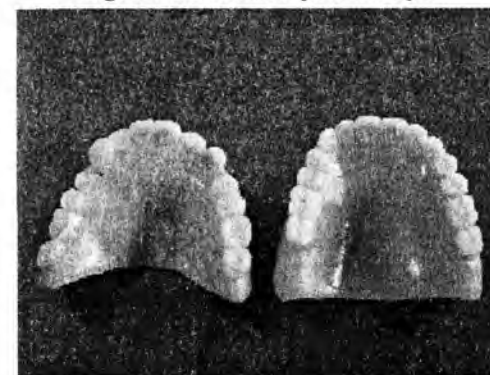


Fig. 13. Aspectul comparativ al protezelor tului de ranforsare în masa matricei de acrilat (fig. 10).

Pasta de acrilat cu conținut de fibre de sticlă a fost introdusă în tipar (fig. 11) și chiuveta a fost strânsă. S-a deschis apoi chiuveta și s-a realizat controlul și îndepăr-



Fig. 10. Spatularea pentru omogenizarea pastei

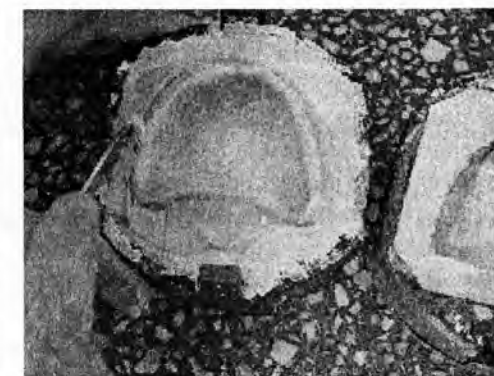


Fig. 12. Controlul și îndepărtarea excesului tarea excesului de material (fig. 12). A ur-

mat regimul normal de termopolimerizare. Pe tot parcursul protezării s-a urmărit conceperea și respectarea normelor de protezare (atât clinic cât și tehnic, unele aspecte sunt relevate prin imaginea comparativă a protezelor vechi și nouă) (fig. 13).

DISCUȚII

În ceea ce privește ranforsarea bazelor acrilice, aceasta nu face imposibilă fracturarea, ea putând apare atunci când se mențin și mai ales se combină factori cauzali. Conceperea și realizarea incorectă a protezelor cresc riscul fracturării, făcând astfel posibilă apariția și la protezele cu baze armate (fig. 14).

Fracturarea bazei protezei face, în asemenea condiții, aproape imposibilă repa-



Fig. 14.

rația prin dificultatea poziționării fragmentelor, din cauza inserturilor metalice.

Referitor la armarea cu fibre de sticlă, ea este o tehnică de utilizare relativ simplă și reprezintă o soluție profilactică împotriva fracturării bazelor acrilice, la pacienții cu risc crescut de fractură. Introducerea fibrelor de sticlă în masa de polimer conduce la obținerea unui produs nou, un „compozit”, produs complex obținut din materiale de natură diferită, cu caracteristici mecanice și fizice mai performante.

Ca atitudini terapeutice, pentru prevenirea fracturării bazelor acrilice, se impun în primul rând evaluarea clinică corectă a fiecărui pacient, urmărind:

- riscul de fractură a protezelor
- cauzele fracturării anterioare.

Ca atitudini în protezare se impun:

- conceperea corectă a protezării (fară

asocierea diastemei cu fren cu inserție înaltă, torus sau corectarea chirurgicală a frenului)

- realizarea corectă a bazelor, arcadei și relațiilor ocluzale
- întreținerea și înlocuirea la timp a protezelor
- la cei cu risc ridicat de fractură se impune alegerea unui acrilat cu rezistență crescută sau armarea bazelor acrilice.

CONCLUZII

Fracturarea protezelor este relativ frecventă la anumite categorii de pacienți (ca tipar scheletal, antagoniști dinți naturali, aspecte anatomice, cu bruxism etc).

Protezările incorect concepute sau realizate cresc riscul de fractură.

Armarea bazelor acrilice conduce la îmbunătățirea caracteristicilor mecanice, fără a elimina în totalitate posibilitatea de fracturare a protezelor.

Reparațiile protezelor armate cu inserturi metalice, fracturate, sunt de cele mai multe ori dificil de realizat.

Prin armarea cu fibre de sticlă se obțin structuri compozite cu ameliorarea caracteristicilor mecanice.

Armarea cu fibre de sticlă este o tehnologie simplă, ce poate fi utilizată pe scară largă.

BIBLIOGRAFIE

1. Phoenix R. Denture base materials. Complete dentures. *Dental Clin N Am* 1996; 40 (1): 113-120.
2. Phoenix R, Mansueto M, Ackerman N, Jones R. Evaluation of mechanical and thermal properties of commonly used denture base resins. *J Prosthodont* 2004; 13 (1): 17-27.
3. Lescher J, Morenas M. Bases de PTA que on attend de l'association fibre de carbon - polymetacrylate de methyle. Etude de la resistance mecanique. *AOS* 1988, 161: 85-93.
4. Ene L, Popovici C. *Edentația totală. Clinică și tratament*. București: Lito București, 1988.
5. Ene L, Popovici C. Necesitatea coincidenței între relația centrică și intercuspidarea maximă în protezarea edentatului total. *Stomatologia* 1981; 2: 45-48.
6. Bratu D, Eremia L et al. *Bazele clinice și teoretice ale protezării edentației totale*. Timișoara: Ed. Imprimeriei de Vest Oradea, 2003.
7. Dindin N et al. Pour une resine plus resistente, plus economiquet et adaptee aux contextes des pays du sud. *Odonto Stomat* 2000; 92: 26-31.

8. Dindin N et al. Les materiaux composites, fibre de carbone resine une solution au probleme du vieillissement des bases de prothese adjointe. *Odonto Stomat* 2000; 92: 13-17.
9. Berteretche MV. L equilibration en prothese complete. *AOS* 1996; 46: 559-563.
10. Lejoyeux J. *Prothese complete*. Paris: Ed. Maloine, 1978.
11. Lejoyeux E. Un compromis orthodontique: les occlusion atypiques. *AOS* 1994; 44: 371.
12. Zarb GA, Bolender Y. *Prosthodontic Treatment for Edentulous Patient*. Chicago: Mosby, 1997.
13. Grimonster J. Le renforcement des bases acryliques en prothese adjointe. *AOS* 1998; 48: 299-304.
14. Grimonster J. La readaptation intrabuccale des bases acryliques en prothese adjointe. *AOS* 1998; 48: 439-442.
15. Leclerc JF. Le maillon orthodontique dans le traitement pluridisciplinaire chez l'adulte. *AOS* 1994; 44: 411-416.
16. Garcia R. Le point sur les protocoles chirurgico - orthodontiques. *AOS* 1944; 44: 447-452.
17. Preoteasa E. *Examinare și atitudini terapeutice la edentații total cu rapoarte anormale între creste*. București: Teză de doctorat, UMF Carol Davila, 1999.
18. Brogniez V, Grimonster J et al. Corrosion d'une resine acrylique a usage dentaire par un peroxyde alcalin propose pour son entretien. *Cah Prothese* 1989; 68: 42-48.
19. Murariu-Măgureanu C. Edentația totală. Aspecte de analiză biomecanică. București: Ed. Cerma, 2003.
20. Murariu-Măgureanu C. *Comportamentul substratului osos al zonei de sprijin în edentația totală restaurată protetic*. București: Teză de doctorat, UMF Carol Davila.
21. Preoteasa E, Muntianu L. Considerente asupra supraprotezării mobile mandibulare. *Medicina stomatologică* 2005; 9: 15-21.
22. Consani R, Domiti S, Rizzatti C. Effect of commercial acrylic resins on dimensional accuracy of maxillary denture base. <http://www.forsp.usp.br>. 2005
23. Eremia L. *Tehnici dentare speciale de protezare totală*. București: Ed. Medicală, 1981.
24. Păuna M, Preoteasa E. *Aspecte practice în protezarea edentației totale*. București: Ed. Cerma 2002.
25. Winkler SH. *Essentials of Complete Denture Prosthodontics*. 3rd ed. Euro America Inc, 2000.
26. Grant A, Greener EH. Wisker reinforcement of polymethyl methacrylate denture base resins. *Americ Dent J* 1967; 35: 29-34.

NOUTĂȚI

EVOLUȚIA CLINICĂ A COPIILOR CU NEFRITĂ HENOC - SCHÖNLEIN

Purpura Henoch - Schönlein (HSP) este cea mai comună vasculită în copilărie. Prognosticul pe termen lung depinde de afectarea renală. În studiul de față, autorii au evaluat caracteristicile clinice ale copiilor cu HSP, precum și prognosticul pe termen scurt și lung a pacienților diagnosticați cu nefrită HSP (HSN). Studiul s-a bazat pe studiul retrospectiv al datelor tuturor copiilor cu HSP spitalizați între ianuarie 1991 - decembrie 2005. Pacienții cu HSN au fost clasificați în funcție de prezentarea inițială, leziunile histologice regăsite, tipul tratamentului și evoluția clinică. Toți pacienții au fost evaluați la câte 2 luni interval. Lotul studiat a cuprins 141 de copii, incluzând 78 băieți (55,3%) și 63 fete (44,7%), cu vârste între 2 și 17 ani ($8,9 \pm 3,29$ ani). Biopsia renală a fost practică la 53 copii. Afectarea renală a fost semnalată la 58,1%. Sindromul nefrotic sau cel nefritic au fost regăsite a fi predictorii de pronostic nefavorabil, atât pentru termen scurt cât și pentru termen lung ($P < 0.05$). Cu toate acestea, 35% din pacienți au prezentat remisiune completă după 6 luni, iar dintre aceștia, 62% au avut remisiune pe termen lung. Prognosticul general al HSN este relativ bun și morbiditatea pe termen lung este predominant asociată cu prezentarea inițială și afectarea renală (Mir S, Yavascan O, Mutlubas F, Yeniyay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Ped Nephrol* 2007; 1 (22): 64-70).

Mihaela Munteanu

CERCETĂRI SEROEPIDEMIOLOGICE PRIVIND CONFIGURAȚIA FONDULUI IMUNITAR FAȚĂ DE HEPATITA VIRALĂ B

Elena Duca¹, Angela Romaniuc², Mihaela Trifan³, **D. Butur⁴**, A. Ivan³

Autoritatea de Sănătate Publică Iași

1 Compartimentul de Epidemiologie

Institutul de Sănătate Publică Iași

2 Secția Epidemiologie

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

3 Disciplina de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie

Institutul Național de Cercetare - Dezvoltare în Microbiologie și Imunologie

"I.C. Cantacuzino" București

4 Laboratorul de Referință pentru Hepatitele Virale

SEROEPIDEMIOLOGY STUDIES ON POPULATION IMMUNE BACKGROUND TO VIRAL HEPATITIS B (Abstract): **Material and method:** The studies have been carried out in 855 males and females aged over 20 years belonging to the general population and health care profession included in the European Sero-Epidemiology Network (ESEN) Programme aimed at assessing the population immune background against hepatitis B virus. The serological markers, represented by HBsAg, antibodies to HBsAg (anti-HBsAg) and HBcAg (anti-HBcAg) were investigated by the methods widely used in seroepidemiology studies. The patients were divided into 4 subgroups. **Results:** In the blood serum of a subgroup of 220 individuals, HBsAg was found in 33.2%, anti-HBs in 41.3%, and anti-HBc in 25.4%. In another subgroup of 219 individuals, significantly increased levels of the anti-HBs were recorded in 50.2%. In the subgroup of 168 individuals, IgG anti-HBc were present in 84.6% of those aged over 40 years who had acute HBV infection. In the subgroup of 248 healthcare professionals the prevalence of anti-HBs carriers was 50-80%, result of vaccinoprevention. **Key words:** HEPATITIS B, SEROEPIDEMIOLOGY, POPULATIONAL IMMUNE BACKGROUND, SEROLOGICAL MARKERS, VACCINATION

Hepatitele virale, prin polimorfismul lor epidemiologic, etiologic, clinic, cu valori ridicate ale incidenței, prevalenței și al pierderilor economice, se situează între cele mai importante preocupări multidisciplinare, la nivel planetar, pentru eficientizarea programelor de prevenție și combatere.

Alături de hepatita virală C, hepatita virală B continuă, atât în România cât și în județul Iași, să se manifeste endemic, astfel că prevalența posesorilor de markeri ai infecției, în variate structuri demografice, poa-

te ajunge la valori medii de 8-10% din populație (1,2,3,4,5,6) (fig. 1).

Rezistența remarcabilă a virusului hepatitei B (VHB), doza infectantă redusă, ușurința cu care se poate răspândi în populație și tendința de a crea surse de virus sub forma purtătorilor sănătoși cronici și a formelor de boală inaparente clinic, de a determina cronicizarea, ciroza și carcinomul hepatic, iar uneori riscuri de infecție nosocomială, constituie tot atâtea obstacole, adesea greu de surmontat, în realizarea pre-

Configurația fondului ereditar față de hepatita B

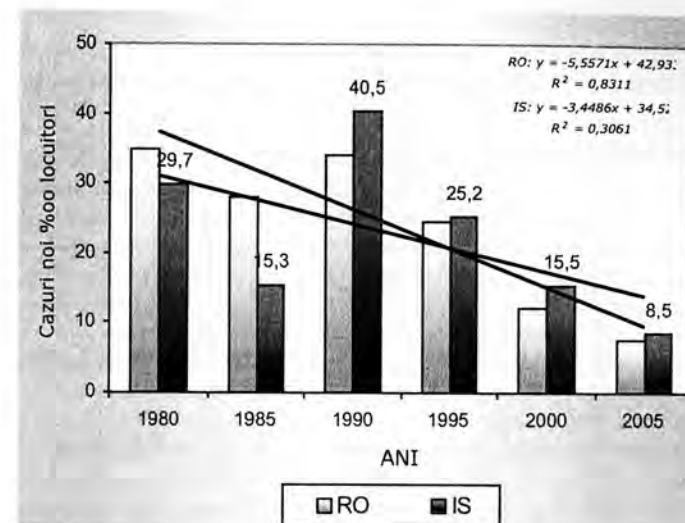


Fig. 1. Evoluția incidenței hepatitei acute de tip B, în România, comparativ cu județul Iași, în perioada 1980-2005 (după: MSP-CCSS, 2006)

venției (7,8).

Odată cu intrarea în uz populațional a vaccinoprevenției, au crescut speranțele pentru limitarea răspândirii infecției cu VHB și în perspectiva anilor ce vor urma, să se asigure eradicarea carcinomului hepatic primar, devenind astfel primul cancer prevenit prin vaccinare (9,10).

Supravegherea sero-epidemiologică a HVB reprezintă calea cea mai sigură pentru a evalua riscurile de infecție cu VHB, pentru variate categorii populaționale, în raport de configurația fondului imunitar, natural și/sau vaccinal.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul nostru se referă la un lot de 855 bărbați și femei cu vârste de peste 20 de ani, repartizat în 4 subloturi, provenind din populația generală și din sectorul medico-sanitar, inclus în Programul ESEN (European Sero-Epidemiology Network), pentru evaluarea fondului imunitar față de infecția cu VHB.

Informațiile au fost obținute de la serviciile de specialitate ale Autorității de Sănătate Publică și Institutului de Sănătate

Publică Iași.

Pentru prelucrarea și evaluarea informațiilor s-au folosit metode epidemiologice, statistico-matematice și computerizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. *Cercetări sero-epidemiologice pe un lot de 220 persoane* Lotul a fost alcătuit din persoane de ambele sexe, provenind din populația generală și aparținând la 12 grupe de vârstă situate în limitele 0-1 și 69 ani. Au fost investigați markerii serologici reprezentați de AgHBs, Ac anti-AgHBs și Ac IgG anti-AgHBc utilizând metodele ELISA, preferate în prezent pentru studiile sero-epidemiologice.

Din lotul de 220 de persoane, am evidențiat prezența în serul sangvin: AgHBs - 33,2%; Ac anti-AgHBs - 41,3% și Ac IgG anti-AgHBc - 25,4%.

Rezultă că proporții însemnate din populația generală au trecut prin infecția cu VHB, iar cei 33,2% posesori de AgHBs pot fi incluși între sursele cu potențial de risc pentru HVB. Celelalte două categorii se consideră a avea un anumit grad de protecție specifică. Certitudinea ar putea fi

TABELUL I

Evaluarea, pe grupuri de vârstă, a posesorilor de markeri serologici, din populația generală, pentru infecția cu virusul hepatitei B, pe un lot de 220 de persoane, în județul Iași, în anul 2002

Grupul de vârstă (ani)	Nr. persoane investigate serologic	AgHBs +		Ac anti-AgHBs +		Ac anti-AgHBc +	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
0 - 1	8 ^{*)}	1	12,5	5	62,5	1	12,5
2 - 4	23	7	30,4	12	52,2	6	26,1
5 - 7	22	3	13,6	10	45,4	4	18,2
8 - 10	23	8	34,8	11	47,8	4	17,2
11 - 13	23	5	21,7	13	56,5	6	26,0
14 - 16	23	9	39,1	5	21,7	9	39,1
17 - 19	26	4	15,4	10	38,4	7	26,9
20 - 29	26	20	76,9	6	23,1	4	15,3
30 - 39	19	6	31,5	5	26,3	4	21,0
40 - 49	13	7	53,8	5	38,4	6	46,1
50 - 59	6 ^{*)}	1	16,6	4	66,7	3	50,0
60 - 69	8 ^{*)}	2	25,0	5	62,5	2	25,0
TOTAL	220	73	33,2	91	41,3	56	25,4

stabilită numai prin evaluări cantitative ale titrurilor anticorpilor anti-VHB.

Din analiza pe grupuri de vârstă s-au constatat diferențe semnificative ale posesorilor de AgHBs, situație motivată de intervenția unor factori care țin de comportamente cotidiene nesănatoase. Prevalența crescută, la vârsta de peste 20 de ani, se poate explica prin anumite practici sexuale și prin creșterea frecvenței, odată cu vârsta, a unor manopere de asistență medico-chirurgicală cu risc (tab. I).

2. Repartiția pe grupuri de vârstă a posesorilor de anticorpi anti-AgHBs, pe un lot de 219 de bolnavi spitalizați pentru afecțiuni non-infecțioase, din județul Iași, în anul 2003. Cele 6 grupuri, relativ uniform

structurate, au cuprins persoane provenind din populația generală inclusă în programul ESEN, cu vârste între 1 și peste 41 de ani. Pentru întreg lotul, 50,2% au prezentat titruri semnificativ crescute ale anticorpilor anti-AgHBs. S-au remarcat valori de prevalență ridicate pentru toate grupurile de vârstă, cu un excedent pentru cele de peste 40 de ani. Și aceste date relevă o dispersie cu pondere ridicată a factorilor de risc care întrețin circulația VHB în populație.

În acord cu alți autori (11,12), datele noastre susțin necesitatea unor programe de prevenție multidirecționale, cu caracter de permanență, incluzând în mod imperativ educația populațională privind posibilitățile de prevenție față de VHB (tab. II).

TABELUL II

Prevalența, pe grupuri de vârstă, a posesorilor de anticorpi anti-AgHBs, pe un lot de 219 persoane, în județul Iași, în anul 2003

Grupul de vârstă (ani)	Nr. persoane investigate	Ac anti-AgHBs		Indicatori statistico-matematici
		Nr.	%	
1 - 7	53	36	67,9	- media: 18,33;
8 - 14	54	29	53,7	- mediana: 14,00;
15 - 20	46	18	39,1	- varianța: 137,86;
21 - 30	31	8	25,8	- valoarea maximă a Ac AgHBs - la
31 - 40	22	9	40,9	grupul de vârstă 1-7 ani;
≥ 41	13	10	76,9	- dispersia mare evidențiază o distribuție
TOTAL	219	110	50,2	eterogenă.

TABELUL III

Distribuția pe grupuri de vârstă a unui lot de 168 persoane din populația generală, investigate pentru evaluarea fondului imunitar, urmare a trecerii prin infecția acută cu VHB, în județul Iași, în anul 2004

Grupul de vârstă (ani)	Nr. pers. investigate	Ac anti-IgG AgHBc +	
		Nr.	%
0 - 1	6	1	16,6 ^{*)}
2 - 4	22	7	31,8 ^{*)}
5 - 7	17	4	23,5 ^{*)}
8 - 10	19	4	21,0 ^{*)}
11 - 13	19	6	31,5 ^{*)}
14 - 16	21	9	42,8 ^{*)}
17 - 19	26	7	26,9 ^{*)}
20 - 29	14	4	28,5 ^{*)}
30 - 39	11	4	36,3 ^{*)}
≥ 40	13	11	84,6 ^{*)}
TOTAL	168	57	33,9

^{*)} valori orientative

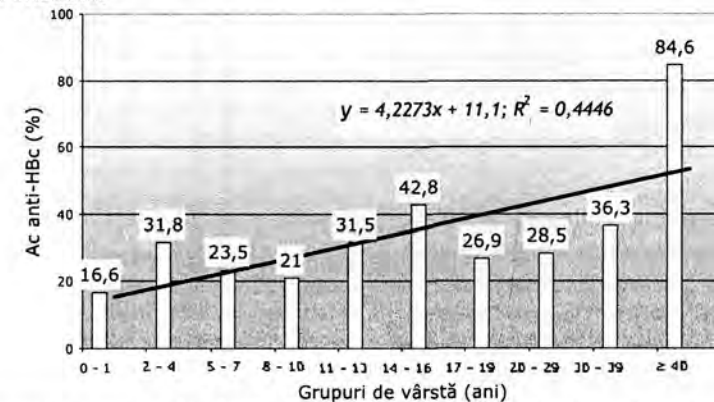


Fig. 2. Evaluarea pe grupuri de vârstă a fondului imunitar postinfecție acută cu virusul hepatitei B, în județul Iași, în anul 2004

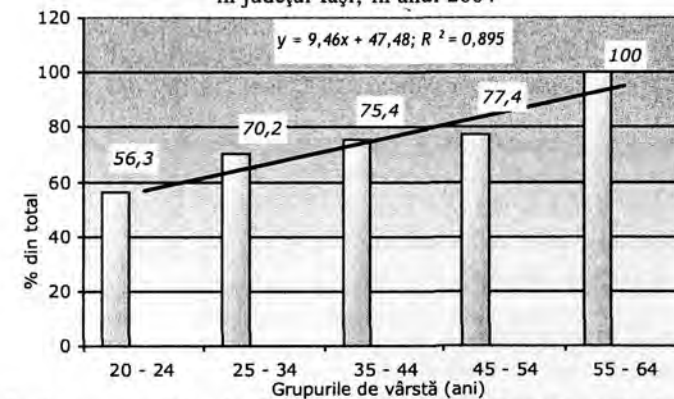


Fig. 3. Distribuția pe grupuri de vârstă a unui lot de 248 lucrători din sectorul medico-sanitar, investigați pentru evaluarea fondului imunitar anti-hepatita B postvaccinal (Ac anti-AgHBs), în județul Iași, perioada 2004-2006

3. Distribuția pe grupuri de vârstă a unui lot de 168 de persoane, din populația generală, investigate pentru evaluarea fondului imunitar – urmare a trecerii prin infecția acută cu VHB. S-a evidențiat o distribuție aproape uniformă a posesorilor de Ac IgG-AgHBc. Aceste date susțin observațiile epidemiologice care atestă tendința spre o dispersie endemică a infecției cu VHB.

De asemenea, o proporție de 84,6% a persoanelor cu Ac IgG anti-AgHBc, din grupurile de vârstă de peste 40 de ani confirmă, și pentru aria noastră geografică, creșterea constatată și de alți autori (13,14) a riscurilor de infecție acută cu VHB, pe măsura înaintării în vârstă (tab. III, fig. 2).

4. Distribuția pe grupuri de vârstă și sex a unui lot de 248 lucrători din sectorul medico-sanitar, investigați pentru evaluarea fondului imunitar anti-infecție cu VHB postvaccinare, în județul Iași, în perioada 2004-2006. În cele 3 loturi investigate, comparabile ca mărime și structură a grupurilor de vârstă, cu predominanța sexului feminin, s-a înregistrat o prevalență a posesorilor de Ac anti-AgHBs cu valori ridicate (50-80%), dovedind că vaccinarea anti-HVB a realizat un fond imunitar protectiv față de riscurile ce le poate induce o infecție acută cu VHB (tab. IV, fig. 3). Rezultate similare au fost obținute și în cercetările efectuate în alte zone ale României (15,16,17,18).

CONCLUZII

Supravegherea sero-epidemiologică, cu largă cuprindere populațională și caracter de permanență, este singura metodă care poate furniza informații utile eficientizării programelor de prevenție generală și prin vaccinare.

Deși HVB acută a înregistrat, la nivel național și în județul Iași, o tendință de scădere a incidenței, aceasta continuă să fie o problemă majoră de sănătate populațională, prin manifestările sale subclinice, sta-

TABELUL IV
Distribuția pe grupuri de vârstă și sex a unui lot de 248 lucrători din sectorul medico-sanitar, investigați (Ac anti-AgHBs postvaccinali) pentru evaluarea fondului imunitar anti-hepatita B, în județul Iași, în perioada 2004 – 2006

Anul	Total investigații	Grupul de vârstă (ani)												Sex					
		20 - 24			25 - 34			35 - 44			45 - 54			55 - 64		M	F		
		Nr. invest.	Pozitiv Nr.	%	Nr. invest.	Pozitiv Nr.	%	Nr. invest.	Pozitiv Nr.	%	Nr. invest.	Pozitiv Nr.	%	Nr.	%				
2004	73	3	1	33,3*	37	27	73,0	22	20	90,9	10	7	70,0	1	100,0*	8	11,0	48	65,8
2005	74	10	6	60,0	39	23	59,0	16	9	56,3	8	6	75,0	1	100,0*	8	10,8	37	50,0
2006	101	3	2	66,7*	65	49	75,4	19	14	73,7	13	11	84,6	1	100,0*	18	17,8	59	58,4
TOTAL	248	16	9	56,3	141	99	70,2	57	43	75,4	31	24	77,4	3	100,0*	34	13,7	144	36,1

rea de purtător, tendința la cronicizare și la inducerea carcinogenezei hepatice primare.

Cercetările sero-epidemiologice, efectuate pe 855 persoane provenind din populația generală și lucrători medico-sanitari, au evidențiat prezența unor valori protective semnificative ale posesorilor de markeri ai fondului imunitar anti-HVB ca urmare a trecerii prin boală și a vaccinopre-

ventiei.

Prezența AgHBs și a Ac anti-AgHBs, cu o prevalență ridicată, variabilă cu grupul de vârstă (12,5-76,9%), a demonstrat că, în populație, există surse de VHB, îndeosebi sub forma purtătorilor sănătoși cronic, situație care motivează necesitatea programelor de supraveghere sero-epidemiologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Sabău M. Hepatita virală B. În: Ivan A editor. *Tratat de Epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iași: Ed. Polirom, 2002, 269-284.
2. Dănilă M, Golea C, Popa R, Ilcuș R, Sabău M. Implicarea VHB în inducerea infecției persistente la unele grupuri populaționale. *Clujul Medical* 1998; 3: 27-31.
3. Maynard J. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8: 18-20.
4. Pol S. Le porteur „sain” de l'antigène HBs. *Hepato-Gastro* 2000, 7: 10-14.
5. *** Hepatita virală B în România. *Anuarul Statistic al României 2005*, București: MSP – CCSȘ, 2006, 64-65; 100-101.
6. Duca E, Manole A, Hurmuzache M, Ivan A. Aspecte din epidemiologia hepatitei virale B, în județul Iași, în perioada 1990-2005. *Rev Med Chir* 2006; 4, 987-992.
7. Ungureanu A, Ivan A, Tiron S, Mitroi I. Date preliminare asupra posibilităților depistării precoce a riscului de carcinom hepatic primar la purtătorii de AgHBs. *Rev Med Chir* 1992, 3-4: 195-201.
8. Zavate O, Ivan A, Ionescu Tr et al. Unele aspecte epidemiologice privind relația dintre hepatitele virale și carcinomul hepatic primar. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1993, 1-2, 72-76.
9. Ivan A, Azoică D. Vaccinarea anti hepatită B. În: Ivan A, Azoică D editors. *Vaccinologie*. Iași: Ed. Polirom, 1995, 113-123.
10. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. În: Plotkin SA, Orenstein WA editors. *Vaccines*. 3rd edition. WB Saunders Comp, 1999, 158-183.
11. Bocșan I, Neamtu A, Rădulescu A et al. Studiul markerilor infecției cu virusurile hepatitelor B, C, D la politransfuzări. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1995; 40: 109-113.
12. Zavate O, Ivan A et al. Incidence de l'antigène de l'hépatite B chez le personnel medico-sanitaire des hôpitaux. *Arch L'Union Méd Balk* 1976; 14 (1): 40-45.
13. Babeș V, Drucker J, Paquet C, Senemaud B. Prevalence of hepatitis B in Bucharest. *Rev Roum Med Virol* 1993; 44: 143-145.
14. Beldescu N, Bălan A, Popa R. Prevalența markerilor hepatitelor virale în populația generală. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1995; 40: 101-108.
15. Popa R, Iancu M, Cojan A, Marialaki E, Sabău M, Golea C, Dănilă M. Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu VHB la personalul medico-sanitar din Târgu Mureș. *Revista de Medicină și Farmacie* 1998, 44: 132-135.
16. Saraux J, Buffet C, Stienne J. Hépatite virale chez le personnel de santé. *Press Méd* 1995, 14: 971-975.
17. Zavate O, Ivan A, Ungureanu A, Burlea A. Soustypes prédominants de l'AgHBs dans la masse de la population et chez les patients avec différents affections à risque élevé. *Arch L'Union Méd Balk* 1980; 18 (4-5): 647-649.
18. Sabău M, Dănilă M, Golea C et al. Rolul virusurilor hepatice B și C în cronicizarea infecției hepatice. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 2000; 45: 77-82.

ASPECTE ALE APORTULUI ALIMENTAR ÎNTR-O COLECTIVITATE DE COPII CU HANDICAP MENTAL

L.L. Indrei¹, Adriana Albu², B.A. Hagi³, E. Fidler², Viorica Gavă²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

1 Disciplina de Igienă și Igiena Alimentației

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Igienă și Sănătatea Mediului

Universitatea de Științe agricole și Medicină Veterinară "Ion Ionescu de la Brad" Iași

3 Catedra de Științe Biologice

FOOD INTAKE PATTERNS IN A MENTALLY DISABLED CHILDREN COMMUNITY (Abstract): **Aim:** To assess the food intake in a closed community of mentally disabled school children. **Material and method:** The dietary survey was performed according to the ongoing Romanian regulations, taking into account 11 food groups. **Results:** Each of the four dietary surveys showed that certain food groups are present in the diet in very small quantities (such as fish, milk, animal fat, eggs, fruits) and other are present in excess (potatoes, cereals, oils, dry vegetables), unregarding the season of the dietary survey. Even if the energy requirements are met, there is no interest in providing the children with a balanced diet. **Conclusion:** Changes are needed in order to improve the food intake patterns and a more careful menu planning is required. **Key words:** FOOD INTAKE, DISABILITIES, CLOSED COMMUNITY

Cunoașterea compoziției chimice și a aportului energetic al alimentelor permite realizarea unei rații alimentare corecte care se va reflecta în starea de nutriție a individului și implicit în starea de sănătate (1,2,3). În cazul copiilor, mai ales al celor cu handicap, aportul energetic și de principii nutritive prin dietă pot avea implicații importante în declanșarea multor afecțiuni care nu se manifestă decât mult mai târziu în viață (4,5).

MATERIAL ȘI METODĂ

Investigația s-a efectuat la cantina Centrului de plasament nr. 8 din Huși, județul Vaslui, unde s-a realizat ancheta alimentară pe grupe de alimente. În această unitate sunt îngrijiți elevi cu retard mental ce învață la Școala Ajutătoare. Au fost examinați 102 elevi cu vârste cuprinse între 15 și 19

ani. Pe sexe remarcăm o distribuție de 48 de fete și 54 de băieți. Conform ordinului M.S. nr. 1955/1995, modificat prin Ordinul M.S. nr. 1033/2003, ancheta alimentară prin metoda statistică se realizează pe o perioadă de 10 zile lucrătoare (în două săptămâni consecutive) în lunile februarie, mai și octombrie (6). Fiind vorba de o colectivitate închisă de copii cu probleme de sănătate am extins ancheta la patru luni. Investigația s-a făcut în prima decadă a lunii martie (aproape de etapa de iarnă echivalentă lunii februarie), în ultima decadă a lunii aprilie (aproape de etapa de mai), în septembrie și octombrie.

Ancheta pe grupe de alimente se realizează pornind de la cantitățile din grupele de alimente cumulate pe 10 zile. Acestea se vor împărți la numărul total de consumatori rezultatul obținut va indica consumul în

grame pe o zi și pe o persoană. În prezent ancheta pe grupe de alimente se realizează pornind de la 11 categorii de alimente reprezentate de: lapte și produse lactate, carne și preparate din carne, pește, ouă, grăsimi comerciale, produse cerealiere, cartofi, alte legume, leguminoase uscate, fructe, zahăr și produse zaharoase. Pentru produsele lactate, preparatele din carne și derivatele cerealiere calculul se face în echivalent lapte, carne respectiv făină, astfel că este necesară transformarea datelor. Valorile medii obținute vor fi raportate la normele de alimentație rațională, norme ce iau în calcul necesitățile nutritive diferite în funcție de sex și vârstă. Se permite depășirea rației recomandate cu până la 20% la lapte și produse lactate, carne și preparate din carne, pește, legume și fructe. Valorile cuprinse între $\pm 10\%$ din normă sunt considerate acceptabile. Cele cuprinse între $+10\%$ și $+20\%$ indică un surplus, pe când depășirile mai mari de $+20\%$ indică un exces. Valorile cuprinse între -10% și -20% indică un deficit, iar cele inferioare nivelului de -20% o carență.

REZULTATE

Ancheta pe grupe de alimente s-a realizat în lunile martie, aprilie, septembrie și octombrie. În luna martie alimentația este săracă în legume și fructe proaspete, în aprilie apar deja unele legume ce pot fi consumate ca salate, iar în septembrie și octombrie aprovizionarea cu aceste produse este abundentă. Conform legislației în vigoare interpretarea rezultatelor se face diferențiat în funcție de sex.

Martie este o lună în care aprovizionarea se realizează cu dificultate, astfel că abundă produsele conservate. La sexul masculin se remarcă un aport scăzut de lactate ($-69,36\%$), pește (-100%), ouă ($-23,96\%$) și grăsimi animale ($-61,76\%$). Situația este deosebit de

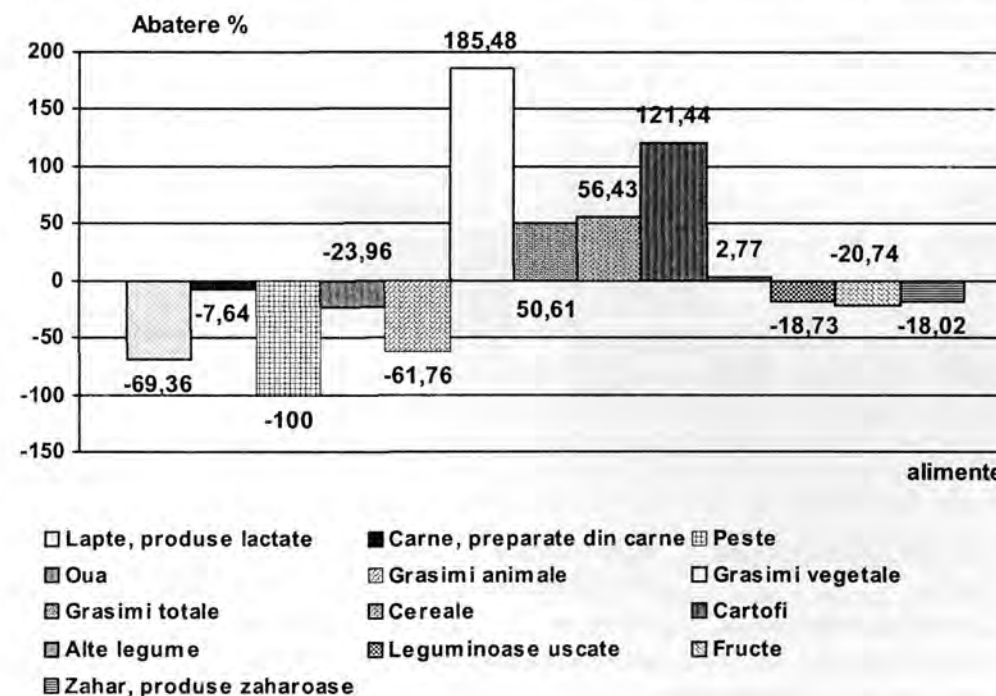


Fig. 1. Alimentația pe grupe de alimente în luna martie – sex masculin

gravă în contextul în care alimentele de origine animală sunt asigurate în cantități extrem de mici (fig. 1).

Singurul produs de origine animală asigurat în cantități adecvate este reprezentat de carne. Nu se poate vorbi de fonduri insuficiente în situația în care aportul de grăsimi vegetale este de două ori mai mare față de norme, iar cel de cartofi depășește necesarul cu +121,44%. De asemenea, cerealele sunt în cantități mult prea mari (+56,43%). Total surprinzător aportul de leguminoase uscate și produse zaharoase marchează un deficit (-18,73%, respectiv -18,02%). Așa cum era de așteptat, fructele sunt în cantități insuficiente (-20,74%), dar carența nu ajunge la valori deosebit de mari. Din păcate, legumele sunt asigurate din conserve, iar fructele sunt reprezentate de mere ce devin sărace în vitamina C în luna martie.

La sexul feminin situația este ceva mai bună în condițiile în care necesarul nutritiv

este mai mic. Aportul de lactate (-69,36%), pește (-100%), ouă (-23,96%) și grăsimi animale (-42,65%) este scăzut. Totuși carența în grăsimi animale este sub jumătate din necesar pe când la băieți ea ajunge la peste jumătate din rație. De asemenea, aportul de carne înregistrează un ușor surplus (+11,82%), ceea ce compensează într-o oarecare măsură deficiențele constatate anterior. Aportul energetic total este asigurat cu prisosință în condițiile unui consum de grăsimi vegetale ce atinge valori de +256,85%, a unui exces de cereale (+99,88%) și de cartofi (+154,66%). La sexul feminin, aportul de legume este echilibrat (+7,41%), cel de fructe înregistrează doar un deficit minor (-11,93%), iar cel de zahăr un surplus (+19,23%) (fig. 2).

Aprilie este o lună în care apar legumele în grădini astfel că alimentația poate fi echilibrată mult mai ușor. La sexul masculin remarcăm un aport insuficient de lactate (-52,94%), carne (-50,61%), pește (-69,4%) și ouă (-55,86%). Din păcate, grăsimile ani-

TABELUL I
Alimentația pe grupe de alimente în luna aprilie

Aliment	Rație g/zi	Normă		Abatere %	
		M	F	M	F
Lactate	329,37	700	700	-52,94	-52,94
Carne	113,59	230	190	-50,61	-40,21
Pește	10,71	35	30	-69,40	-64,30
Ouă	22,07	50	50	-55,86	-55,86
Grăsimi Animale	-	30	20	-100	-100
Vegetale	63,69	25	20	+154,76	+218,45
Total	63,69	55	40	+15,8	+59,25
Cereale	678,45	460	360	+47,48	+88,45
Cartofi	443,76	230	200	+92,93	+121,88
Alte legume	331,39	380	310	-12,79	+6,90
Leguminoase uscate	42,84	15	7	+185,6	+512,00
Fructe	5,35	200	180	-97,32	-97,02
Produse zaharoase	78,65	80	55	-1,68	+43,0

male lipsesc total din alimentație, cel puțin în perioada luată în studiu (tab. I).

Necesarul nutritiv este asigurat prin aport excesiv de grăsimi vegetale, cereale, cartofi și leguminoase uscate. Așa cum era de așteptat aportul de legume (-12,79%) și fructe (-97,32%) are valori mici sau foarte mici, deși ele apar deja pe piață. Majoritatea legumelor oferite elevilor provin din conserve, fiind vorba de produse ce au o valoare nutritivă scăzută.

La sexul feminin alimentele de origine animală sunt asigurate tot în cantități insuficiente, totuși, cel puțin pentru carne deficiența este sub jumătate din necesar, pe când la băieți ea depășește jumătate din rație. În schimb grăsimile vegetale (+218,45%) și leguminoase uscate (+512%) sunt asigurate în cantități extrem de mari. Așa cum era de așteptat legumele sunt în cantități echilibrate, dar fructele aproape că lipsesc (-97,02%) din rație. Legumele din meniu sunt în general conservate, folosindu-se din abundență bulionul, ghiveciul de legume sau tocana de legume.

Septembrie este prima lună de toamnă în care piețele sunt încărcate cu legume și fructe. Cu toate acestea se preferă folosirea produselor conservate și a celor care îmbu-

nătățesc gustul alimentelor dar nu le cresc valoarea nutritivă (delicat). Salata care se dă la prânz este reprezentată de gogoșari în oțet deci tot din conservă. La sexul masculin apare un aport deficitar de lapte (-79,89%), carne (-19,69%) și ouă (-38,66%). Grăsimile animale lipsesc în perioada luată în calcul. Peștele se găsește în rație în cantități ceva mai mari (+27,22%), ceea ce asigură un oarecare aport de proteine și lipide animale. Foamea elevilor este astâmpărată cu grăsimi vegetale (+219,56%) și cu leguminoase uscate (+222,86%). Aportul de cartofi și produse zaharoase înregistrează un ușor surplus, iar cel de cereale un exces (+41,8%) ce nu atinge cote alarmant (tab. II).

La sexul feminin situația este mai puțin gravă. Aportul deficitar apare la lapte (-79,9%) și ouă (-38,66%). În schimb carnea este asigurată în cantități necesare, iar peștele în exces (+48,43%). Bineînțeles grăsimile animale lipsesc și în această lună. Aportul energetic general este asigurat prin exces de grăsimi vegetale, de cereale, de leguminoase uscate și de produse zaharoase. Legumele sunt asigurate în cantități foarte mari (+99,62%), dar sunt în majoritate produse conservate sau ce necesită tratament termic îndelungat (varză). Așa cum

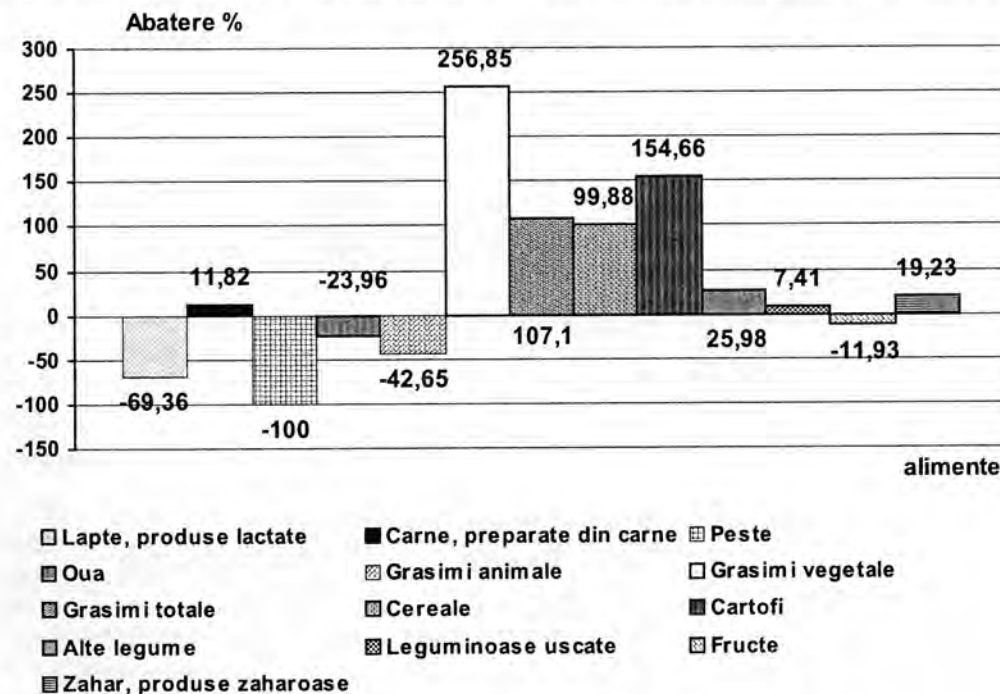


Fig. 2. Alimentația pe grupe de alimente în luna martie – sex feminin

TABELUL II
Alimentația pe grupe de alimente – septembrie

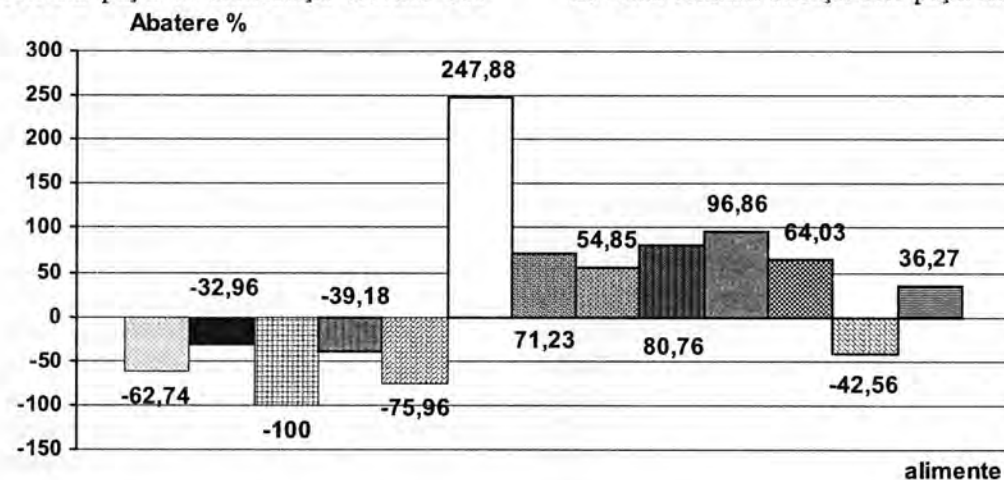
Aliment	Rație g/zi	Normă		Abatere %	
		M	F	M	F
Lapte	140,77	700	700	-79,89	-79,89
Carne	184,70	230	190	-19,69	-2,78
Pește	44,53	35	30	+27,22	+48,43
Ouă	30,67	50	50	-38,66	-38,66
Grăsimi Animale	-	30	20	-100	-100
Vegetale	79,89	25	20	+219,56	+299,45
Total	79,89	55	40	+45,25	+99,72
Cereale	652,28	460	360	+41,80	+81,18
Cartofi	259,79	230	200	+12,95	+29,89
Alte legume	618,83	380	310	+62,85	+99,62
Leguminoase uscate	48,43	15	7	+222,86	+591,85
Fructe	77,31	200	180	-61,34	-57,05
Prod. Zaharoase	94,72	80	55	+18,40	+72,21

era de așteptat, fructele sunt în cantități insuficiente chiar în anotimpul în care se găsesc din abundență.

Octombrie este a doua lună de toamnă în care piețele sunt încărcate de legume și fructe proaspete, dar această abundență se reflectă puțin în alimentația elevilor exa-

minați. La sexul masculin aportul produselor de origine animală ridică numeroase probleme (fig. 3). Astfel, peștele lipsește în totalitate, consumul de lapte (-62,74%), ouă (-39,18%) și grăsimi animale (-75,96%) este total insuficient.

La sexul feminin situația este puțin mai



□ Lapte, produse lactate ■ Carne, preparate din carne □ Pește
 ■ Ouă ■ Grăsimi animale □ Grăsimi vegetale
 ■ Grăsimi totale ■ Cereale ■ Cartofi
 ■ Alte legume ■ Leguminoase uscate ■ Fructe
 ■ Zahar, produse zaharoase

Fig. 3. Alimentația pe grupe de alimente în luna octombrie – sex masculin

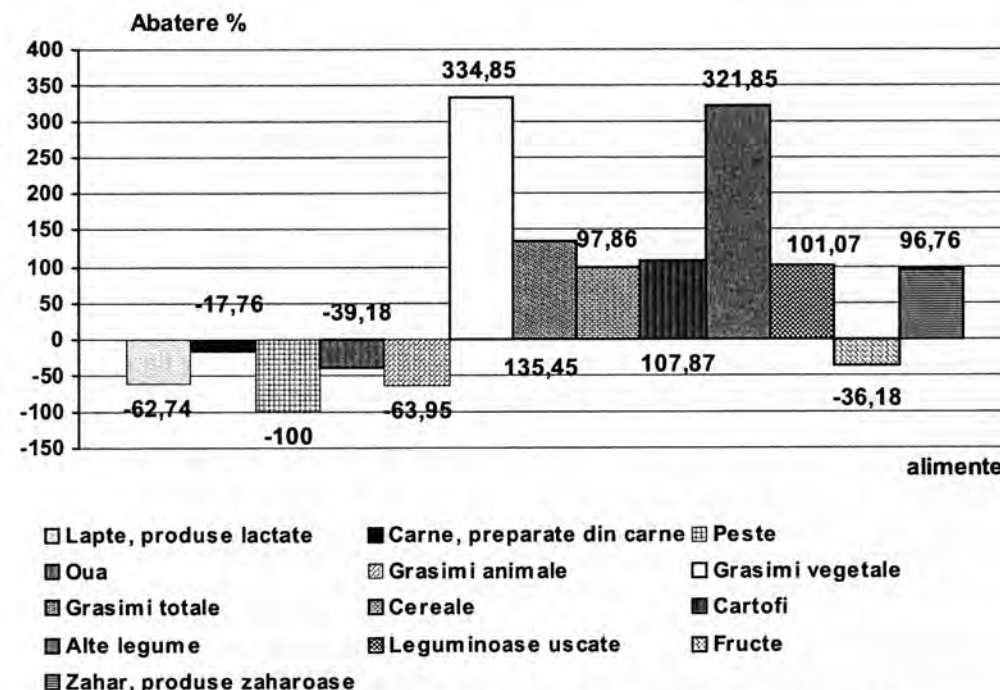


Fig. 4. Alimentația pe grupe de alimente în luna octombrie – sex feminin

bună în ceea ce privește aportul de carne și de grăsimi animale (fig. 4). Necesarul fiind mai mic și deficiența constatată este mult mai puțin importantă.

La polul opus se plasează însă aportul de vegetale care este mult mai mare la fete față de băieți. Consumul de grăsimi vegetale și leguminoase uscate este de trei ori, respectiv șase ori, mai mare față de necesități.

DISCUȚII

În acest studiu alimentația a fost investigată în mod aprofundat timp de 10 zile în lunile martie, aprilie, septembrie și octombrie, ceea ce permite cunoașterea modificărilor ce apar în alimentație în funcție de anotimp. Pe grupe de alimente ancheta se realizează pornind de la produsele lactate, carne, pește, ouă, grăsimi, cereale, cartofi, legume, leguminoase uscate, fructe și produse zaharoase.

În luna martie observăm la ambele sexe

un aport insuficient de lapte, pește, ouă și grăsimi animale. Copiii sunt săturați cu cantități crescute de grăsimi vegetale, cereale și cartofi. Legumele și fructele sunt în cantități foarte mici.

În luna aprilie rezultatele sunt asemănătoare, remarcându-se un aport deficitar de lapte, carne, pește și ouă ce este compensat prin exces de grăsimi vegetale, leguminoase uscate și cartofi. Legumele și fructele sunt asigurate în cantități foarte mici, provenind de regulă din conserve.

În luna septembrie nu se observă modificări majore. Laptele, carnea și ouăle sunt în cantități mici ca și fructele. Se asigură un aport crescut de legume, dar domină produsele ce suferă tratamente termice îndelungate (varza).

Total descursat este rezultatul obținut în luna octombrie când persistă aportul insuficient de lapte, carne, pește, ouă și fructe.

Pe sexe, în toate cele 4 luni studiate

alimentația este mai aproape de a fi echilibrată la fete, rezultat datorat unor nevoi nutritive mai mici.

Din păcate, rezultatele studiului aprofundat nu sunt încurajatoare. Apar doar modificări minore ale alimentației ceea ce demonstrează lipsa de preocupare pentru asigurarea unei alimentații raționale. Meniul este stabilit la întâmplare, dovedind puține preocupări pentru asigurarea unui aport nutritiv adecvat. De asemenea, achiziția alimentelor se face aleator, fără o preocupare pentru menținerea sănătății consumatorilor.

Este necesară reevaluarea alimentației și adaptarea ei la cerințele organismului uman. De asemenea, este necesară evitarea monotoniei și adaptarea aportului la posibilitățile de aprovizionare existente în fiecare anotimp.

CONCLUZII

Rezultatele obținute în cele 4 luni studiate relevă o serie de deficiențe organiza-

torice ce pot fi ușor remediate. În cadrul aceleiași alocării este ușor să renunți la excesul de ulei optând pentru unt sau la excesul de fasole în favoarea produselor lactate. Este importantă doar preocuparea personalului îndreptată către aceste probleme.

Aceste rezultate reprezintă un semnal de alarmă pentru medicul școlarist și pentru specialiștii ce monitorizează starea de sănătate a elevilor cu retard mental. Indiferent de perioadă alimentația nu se modifică, existând aceleași deficiențe. Modificarea necesară impune doar gestionarea corectă a fondurilor disponibile și schimbarea obiceiurilor alimentare ale personalului ce se ocupă de alcătuirea rațiilor.

Astfel de studii extinse sunt importante pentru copiii ce trăiesc în colectivități și în special pentru cei cu retard mental. Rezultatele obținute permit orientarea alimentației pe baze noi fără a fi necesară suplimentarea bugetului alocat unui copil.

BIBLIOGRAFIE

1. Cynober L, Aussel C. *Exploration de l'état nutritionnel*. Paris : Editions Medicales Internationales, 1998.
2. Gavăt V. *Alimentația și patologia nutrițională*. Iași : Ed. Gr.T. Popa, 2003.
3. Gavăt V. *Igienă, lucrări practice*. Iași : Litografia U.M.F., 1998.
4. Hurgoiu V. *Alimentația copilului sănătos și bolnav*. București : Ed. Medicală, 1999.
5. Ricour C, Pulet G, Goulet O. *Traite de nutrition pediatrique*. Paris : Ed. Maloine, 1993.
6. *** Ordinul M.S. nr. 1955/1995 Normele de Igienă privind unitățile pentru ocrotirea, educarea și instruirea copiilor și tinerilor, modificat prin Ordinul M.S. nr. 1033/2003.

CERCETĂRI EPIDEMIOLOGICE PRIVIND INCIDENȚA CAZURILOR DE RUBEOLĂ ÎN FAMILII CU STANDARD SOCIO-ECONOMIC DEFICITAR

Oana-Carmen Costan¹, Alina Manole², Mihaela Trifan²

Spitalul de Copii Botoșani

1 Dispensarul școlar nr. 5

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

2 Disciplina de Asistență Primară a Stării de Sănătate și Epidemiologie

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH ON RUBELLA INCIDENCE IN FAMILIES WITH LOW SOCIOECONOMIC STATUS (Abstract). **Aim** : To know some clinical epidemiological aspects of rubella familial outbreaks. **Material and methods** : Authors present results of a retro-prospective epidemiological study carried out on a sample of 31 familial outbreaks (15 from urban, 16 from rural area), including 133 children, 3-18 aged, between 2002-2004. **Results** : Typical rubella form was diagnosed in 72 of 133 children (55%). Among patients, the age group 5-11 was predominant, and repartition by sex does not represent significant differences. Low socioeconomic status (51.6% farmers, with 2-12 children; 19.3% unemployed; 16.1% parents at work abroad; 6.5% one-parent families; 6.5% both parents suffering from chronic diseases) was involved in favouring the rubella virus dissemination among children, so that, in 4 families (12.9%), 3 cases were registered, and in 27 (87%), two, respectively. **Conclusions** : Comparatively, in control families with medium and high socioeconomic conditions, rubella cases were absent or singular with benign manifestations. For family and school physicians, clinical epidemiological surveillance has to be differentiated, depending on socioeconomic status of families with many children, at risk to rubella, especially during the epidemic years. **Key words** : RUBELLA, SOCIOECONOMIC STATUS, EPIDEMIOLOGICAL FOCUS, CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

Rubeola este o boală acută febrilă, frecvent benignă, la copil și adult, manifestată prin exantem caracteristic și limfadenopatie, care poate determina, prin evoluția sa în timpul gravidității, o infecție cronică gravă și malformații ale produsului de concepție (1,2,3,4).

Transmiterea virusului rubeolei se realizează, cel mai frecvent, prin modul direct, prin secrețiile nazofaringiene (picături Flüge), în familii, grădinițe, școli, unități de asistență medico-socială și medico-sanitară (5,6).

Omul bolnav, cu forme tipice sau atipice de boală și purtătorul de virus reprezintă

surse cu risc de diseminare și contaminare a persoanelor din anturajul acestora. Factorii socio-economici, în condițiile unui standard de viață deficitar, pot determina stări de prematuritate, malnutriție și imuno-depresie, favorizând scăderea rezistenței organismului și, implicit, infecția cu virusul rubeolei (7,8).

Receptivitatea populației la infecția cu virusul rubeolei este generală, dar grupurile cu risc sunt reprezentate de sugarii de 4-6 luni, copiii cu vârste între 2-3 și 7-10 ani și femeile aflate la vârsta procreării.

Extensivitatea procesului epidemiologic

al rubeolei este insuficient evaluată, din cauza numeroaselor forme subclinice, asimptomatice de boală, dar care pot fi, de asemenea, surse de virus pentru persoanele receptive.

Prevenția generală și specială poate evita evoluția gravă a bolii la gravide și copiii receptivi, dar, în ultimele decenii, s-a impus, tot mai mult, utilizarea vaccinoprevenției cu vaccin cu virus viu atenuat (9, 10, 11, 12).

MATERIAL ȘI METODE

În studiu s-au inclus datele obținute prin anchetele epidemiologice și clinice, retro-prospective, pentru anii 2002, 2003 și 2004, realizate în 31 de familii aglomerate (media: 6,2 membri), totalizând 192 persoane din care 133 copii (69,2%), cu vârste cuprinse între 3 și 18 ani, provenind din urban (15 familii) și rural (16 familii).

Metodele de lucru au fost epidemiologice, statistico-matematice și computerizate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. *Distribuția pe grupuri de vârstă.* Din cei 133 copii provenind din 31 familii, s-au îmbolnăvit de rubeolă, în perioada luată în studiu, 72 de copii. Dintre aceștia, cazurile primare au reprezentat 43%, secundare 45,8% și terțiare, 11,1%, iar repartitia pe cei trei ani a fost diferită: 2002 – 17 cazuri (9,9%), 2003 – 43 (59,7%) și 2004 – 12 (7,0%). Anul 2003 a determinat o morbi-

ditate, recunoscută a fi epidemică și prin faptul că 19 (61,3%) din cele 31 focare familiale au fost înregistrate în acest an.

Incubația a fost, în medie, de 18 zile, cu diferențe semnificative între cazurile primare (index) și cele secundare (12 zile) și, respectiv, între secundare și terțiare (15 zile). Perioade cu durata sub medie s-au înregistrat în familiile cele mai aglomerate (7-12 copii).

Incidența cazurilor primare (index) a avut valorile cele mai ridicate (45,4-48,4%) pentru grupurile de vârstă 3-5 și 6-8 ani. În general, pentru toate cele trei categorii (primare, secundare, terțiare), cele mai multe cazuri s-au înregistrat la vârstele cuprinse între 3 și 11 ani (1,2,5,12) (tab. I).

2. *Repartitia pe sex a celor 72 cazuri,* din 31 focare familiale, a înregistrat 55,6% cazuri din total pentru sexul masculin și 44,4% pentru feminin. Deși s-a semnalat o anumită preponderență a sexului masculin, diferențele nu s-au dovedit semnificative.

Nici alți autori (1,2,4) nu au remarcat o dependență de sex a incidenței rubeolei în variate structuri demografice, interesate inclusiv în manifestări epidemice. Astfel, aceste constatări pledează pentru măsuri prevenționale care au impact global asupra protecției unei colectivități. Totuși, în ce privește riscurile infecției cu virusul rubeolei, acestea trebuie, în mod evident, considerate a fi pentru sexul feminin, îndeosebi înainte și în timpul procreării (1,3,4,8,12, 13) (tab. II).

TABELUL I

Distribuția pe grupuri de vârstă a 72 cazuri de rubeolă înregistrate în 31 focare familiale, în Județul Botoșani, în perioada 2002-2004

Grupul de vârstă (ani)	Nr. cazuri	Cazuri					
		Primare		Secundare		Terțiare	
		Nr.*	%	Nr.	%	Nr.	%
3-5	22	10	45,4	8	36,4	4	18,2
6-8	31	15	48,4	12	36,4	4	12,9
9-11	15	4	26,6	11	38,7	-	-
12-14	2	1	50,0	1*	73,3	-	-
15-17	2	1	50,0	1*	50,0	-	-
Total	72	31	43,0	33	50,0	8	11,1

*) valori orientative

TABELUL II

Repartitia pe sex a 72 cazuri de rubeolă din 31 focare familiale, înregistrate în Județul Botoșani, în perioada 2002-2004

Categorii	Nr. cazuri	Sexul			
		Masculin		Feminin	
		Nr.	%	Nr.	%
Primare	31	16	51,6	15	48,4
Secundare	33	19	57,6	14	42,4
Terțiare	8	5	62,5*	3*	37,5
Total	72	40	55,6	32	44,4

*) valori orientative

3. *Repartitia pe medii.* Anchetele epidemiologice au dus la concluzia existenței a 15 focare de rubeolă, în urban și 16, în rural. În total, cele 31 de focare, dispersate în anii 2002, 2003 și 2004, au inclus 72 bolnavi, din cei 133 copii în vârstă de 3-18 ani (54,1%), dar mediul urban a fost mai afectat (37 cazuri la 44 copii: 84%). Diferențele nu mai sunt semnificative în ce privește incidența cazurilor secundare, în focar (43,2% față de 48,6%) și terțiare (13,5 și, respectiv, 8,6%). Aceste aspecte se explică prin caracteristicile socio-economice

deficitare ale familiilor afectate de rubeolă, provenind din urban și, respectiv, din rural (1,5,12) (tab. III).

4. *Impactul factorilor socio-economici asupra constituirii unor focare epidemice familiale de rubeolă.* Cercetările epidemiologice eu relevat, în raport de structura socio-economică a focarelor familiale de rubeolă, că acestea s-au constituit variabil. Astfel, că din întregul lot de 31 focare epidemice, cu 72 cazuri, 51,6% s-au înregistrat în familiile de agricultori, fiind cele mai aglomerate (6-12 membri), urmate de șo-

TABELUL III

Repartitia pe medii a 72 cazuri de rubeolă înregistrate în 31 focare familiale, în Județul Botoșani, în perioada 2002-2004

Medii	Nr. focare familiale	Nr. total copii (3-18 ani)	Cazuri rubeolă		Cazuri					
			Nr.	%	Primare		Secundare		Terțiare	
					Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Urban	15	44	37	84,0	16	43,2	16	43,2	5	13,5
Rural	16	89	35	39,3	15	42,9	17	48,6	3	8,6
Total	31	133	72	54,1	31	43,0	33	45,8	8	11,1

TABELUL IV

Structura socio-economică a 31 focare familiale cu 2-3 cazuri de rubeolă, din Județul Botoșani, în perioada 2002-2004

Categorii socio-economice a familiei	Nr. familii cu rubeolă	% din total	Nr. cazuri rubeolă	Cazuri de rubeolă					
				Primare		Secundare		Terțiare	
				Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Agricultori	16	51,6	36	15	41,6	16	44,4	5	13,8
Șomeri	6	19,3	15	6	40,0	7	46,6	2	13,3
Părinți la muncă în străinătate	5	16,1	9	5	55,5	7	44,4	-	-
Monoparentale	2	6,5	7	3	42,8	4	57,1	-	-
Părinți cu boli cronice severe	2	6,5	5	2	40,0	2	40,0	1	20,0
Total	31	100	72	31	45,8	33	43,0	8	11,1

meri (19,3%); cu părinți plecați la muncă în străinătate (16,1%): monoparentale și cu părinți suferinzi de boli cronice severe (câte 6,5%). Cele mai multe cazuri de rubeolă, secundare și terțiare, s-au înregistrat printre familiile de agricultori, șomeri și cu părinți plecați la muncă.

Categoriile socio-economice ale familiilor cu focare de rubeolă, prin natura factorilor de risc care le caracterizează (aglomerație, condiții deficitare de alimentație și igienizare cotidiană, insuficiența supravegherii educaționale și medico-sanitare cu caracter prevențional) explică, cel puțin în parte, înregistrarea a câte două sau chiar trei cazuri, cu precădere în anul 2003, recunoscut a fi epidemic pentru rubeolă (1,5,6,12) (tab. IV).

CONCLUZII

Rubeola, boală acută, cu manifestări clinice benigne, cu prezența sporadică sau epidemică, poate afecta starea de sănătate a copilului, iar pentru produsul de concepție, creează riscuri pentru inducerea unor malformații grave.

BIBLIOGRAFIE

1. Azoică D. Rubeola. În: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iași: Polirom, 2002, 193-201.
2. Voiculescu MGh. Rubeola. În: *Boli infecțioase*. vol. II. București: Ed. Medicală, 1990, 65-77.
3. *** Rubella and congenital rubella, USA, 1984/1986. *MMWR* 1987; 36: 664-667.
4. Ivan A, Trifan N. Aspecte din epidemiologia malformațiilor congenitale atribuite unor afecțiuni virale și parazitare. *Rev Med Chir* 1975; 1: 9-12.
5. Teodorovici Gr. *Epidemiologia bolilor transmisibile*. București: Ed. Medicală, 1978, 188-194.
6. Gershon AA. Rubella virus (German measles). In: Mandell GL, Dolin R, Bennetts JE editors: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. vol. II. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000, 1708-1714.
7. Frey TK et al. Molecular analysis of rubella virus epidemiology across three continents, North America, Europe and Asia. *J Infect Dis* 1998; 178: 642-648.
8. Stehr-Gren PA et al. Evidence against increasing rubella seronegativity among adolescents girls. *J Publ Health* 1990; 80: 88-92.
9. Morgan-Capnet P, Wright J, Miller CL, Miller E. Surveillance of antibody to measles, mumps and rubella by age. *Br Med J* 1988; 297 (6651): 770-772.
10. *** Progres vers l'élimination de la rougeole et la prévention de la rubeole congenitale dans la Région Européenne, 1994-2002. *Weekly Epidemiol Rec* 2005; 8: 66-71.

Urmare a unei evoluții epidemice cu ciclizare multianuală, în familiile aglomerate se pot înregistra focare cu două sau mai multe cazuri.

Studiul epidemiologic retrospectiv pentru anii 2002-2004 a inclus 31 focare familiale (15 din mediul rural, 16 din urban), cu un total de 133 copii, în vârstă de 3-18 ani, dintre care 72 au fost diagnosticați cu rubeolă, formă clinică tipică.

Diseminarea virusului rubeolei a fost favorizată de condițiile socio-economice deficitare: 51,6% agricultori, cu 2-12 copii; 19,3% șomeri; 16,1% părinți plecați la muncă în străinătate și 6,5% ambii părinți cu boli cronice.

Comparativ, în familiile martor, cu condiții socio-economice medii și superioare, îmbolnăvirile au fost absente sau singulare și toate cu manifestări clinice benigne.

Pentru medicii de familie și de la cabinetele școlare, supravegherea clinico-epidemiologică se impune a fi diferențiată și în raport cu nivelul socio-economic al familiilor cu mai mulți copii, cu risc crescut de îmbolnăvire.

11. Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA editors. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1999, 409-428.
12. Robertson SE, Cutts FT, Samuel R et al. Control of rubella and congenital rubella syndrome in developing countries. *WHO Bull OMS* 1997; 75: 69-80.
13. Poland GA, Nichol KL. Medical students as sources of rubella and measles outbreaks. *Arch Intern Med* 1990; 150 (1): 44-46.

NOUTĂȚI

HIPOXIA SAU RE-OXIGENAREA INDUC APOPTOZA CELULELOR LLC-PK 1 PRIN ACTIVAREA CASPAZEI -2

Agresiunea prin hipoxie sau re-oxigenare induce apoptoză în celulele tbilor renali, dar calea moleculară prin care areloc acest fenomen este incomplet elucidată. Activarea caspazei-2 a fost recent propusă drept un nou mecanism al apoptozei în fibroblaști. A fost studiat dacă agresiunea prin hipoxie/ re-oxigenare induce apoptoză în celulele tubilor proximali renali prin activarea caspazei -2. La porc, celulele din tubii proximali renali (LLC-PK 1) au fost supuse hipoxiei/re-oxigenării în prezența sau absența inhibitorilor de caspază-2. Apoptoza a fost detectată prin identificarea ADN, flow cytometry și imunohistochimie pentru Bax și citocromul c. A fost măsurată activitatea caspazei-2, 8 și 9. Apoptoza a fost evidentă după hipoxie/re-oxigenare și a fost prevenită prin inhibitori de caspază-2. Hipoxia/re-oxigenarea au drept rezultat o creștere dramatică a activității caspazei-2 (de ori în comparație cu creșterea de 16 ori a activității caspazei-8 sau de 10 ori a activității caspazei-9). Tehnicile de imunohistochimie au relevat activarea Bax și translocații în mitocondrii și citocromul c eliberați în citosol ca urmare a hipoxiei/re-oxigenării, fiecare dintre acestea fiind semnificativ inhibată prin tratarea cu inhibitor de caspază-2. Aceste rezultate indică faptul că hipoxia/re-oxigenarea de la nivelul culturilor de celule de tubi proximali au indus apoptoză prin activarea caspazei-2, care este necesară pentru translocația mitocondriilor (Park MS, Kim B-S, Devarajan P, Hypoxia/re-oxygenation injury induces apoptosis of LLC-PK1 cells by activation of caspase-2. *Ped Nephrol* 2007; 22 (2); 202-208).

Mihaela Munteanu

EVALUAREA PROFUNZIMII PREPARĂRII DENTARE CU AJUTORUL UNUI DISPOZITIV ELECTRIC

Stomatologia estetică modernă necesită uneori îndepărtarea unui strat considerabil de țesuturi dentare dure, în vederea asigurării spațiului necesar lucrărilor protetice total fizionomice. Plaga dentinară realizată astfel este expusă unor factori iritanți fizico-chimici și bacterieni, care pot determina compromiterea vitalității pulpei dentare, complicație a cărei frecvență în primii 10 ani după tratament variază între 3 și 25%. Evaluarea grosimii dentinei restante este importantă pentru prevenirea complicațiilor dar este imposibil de realizat clinic datorită variațiilor de volum, morfologie și structură ale dinților umani. Prepometer Device (Hager & Werken) este un dispozitiv creat pentru a măsura grosimea stratului de dentină prin măsurarea rezistenței electrice. Rezultatele studiului au demonstrat că deși metoda este reproductibilă, ea nu evaluează exact grosimea stratului restant, rezistența electrică înregistrată fiind dependentă nu numai de aceasta ci și de permeabilitatea dentinei. Măsurarea rezistenței electrice ar putea totuși constitui o metodă fiabilă de evaluare a riscului de complicație pulpară, a cărei confirmare necesită teste clinice ulterioare (Tielemens S, Bergmans L, Duyck J, Naert I. Evaluation of a preparation depth controlling device: A pilot study. *Quintessence Int* 2007; 38: 135-142).

Gianina Iovan

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A *Neisseria gonorrhoeae* ÎN ZONA MOLDOVEI

Aida Corina Bădescu¹, Zenaida Petrescu², A. Enache³, D. Buiuc¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină

1 Disciplina de Microbiologie

2 Disciplina de Dermatologie

Spitalul Clinic de Urgențe "Sf. Spiridon" Iași

3 Clinica de Dermatologie

ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN *Neisseria gonorrhoeae* IN NORTH-EAST ROMANIA (Abstract). Objectives: The emergence of gonococcal isolates with reduced susceptibility or resistance to antimicrobial agents is a significant concern in the whole world. This study is performed to evaluate evolution of antimicrobial resistance patterns of *N. gonorrhoeae* isolates from north-east Romania. **Methods:** We studied antimicrobial resistance in 81 strains of *N. gonorrhoeae* isolated from Sexually Transmitted Diseases Clinic in Iasi. The antimicrobial agents tested were Penicillin, Tetracycline, Ciprofloxacin, Cefixime, Ceftriaxone and Spectinomycin. **Results and Conclusions:** As we expected, resistance to Penicillin, Tetracycline and Ciprofloxacin is high and can't no longer be recommended for the treatment of gonorrhea in our area; Ceftriaxone, Cefixime and Spectinomycin should be considered the antimicrobial of choice. We isolated a strain with modified sensitivity to Cefixime, a fact that we should be worry about. **Key words:** *Neisseria gonorrhoeae*, ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Neisseria gonorrhoeae este un patogen strict uman dotat cu o mare adaptabilitate, atât prin capacitatea sa de a eluda mecanismele de apărare ale gazdei, prin variație antigenică, cât și prin posibilitatea de a dezvolta rezistență la antibioticele utilizate curent în terapia infecției gonococice. Controlul infecției gonococice ridică o serie de probleme, datorate particularităților biologice ale acestui patogen remarcabil. Incidența bolii pe plan mondial variază dar este în creștere și în țările dezvoltate și, chiar acolo unde incidența este redusă sau în scădere, rezistența gonococului la antibiotice este în creștere. Date corecte și complete asupra incidenței gonoreei și a rezistenței gonococului la antibiotice lipsesc pentru multe zone ale lumii. Această situa-

ție are mai multe cauze: infecția este în multe cazuri asimptomatică, paucisimptomatică iar simptomele sunt necaracteristice; diagnosticul gonoreei este dificil și costisitor, resursele necesare lipsind tocmai în acele zone cu incidență maximă; deficit de raportare al bolilor cu transmitere sexuală în general și a gonoreei în particular; comunicare dificilă a rezultatelor studiilor asupra incidenței gonoreei (1).

Preocuparea pentru controlul infecției gonococice pe plan mondial este mare, justificată măcar pentru faptul că gonoreea crește de câteva sute de ori riscul de transmitere a HIV. Există numeroase programe de monitorizare, chiar și în zonele cu resurse reduse fiind efectuate studii cu finanțare externă. Aceste programe de supra-

veghere au ca scop monitorizarea rezistenței la antibiotice a gonococului pentru elaborarea și modificarea ghidurilor de terapie, cu impact local, dar și surprinderea și monitorizarea emergenței și răspândirii tulpinilor rezistente, cu impact regional și global (1).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am testat 81 tulpini de gonococ izolate în perioada 2004-2006 de la pacienți ce s-au adresat Clinicii de Dermatologie și cabinetelor dermatovenerologice din Iași. Izolatele provin de la 73 pacienți cu uretrită gonococică și de la 8 pacienți de cervicovaginită. Recoltarea prelevatelor s-a făcut cu tampoane din dacron introduse imediat în mediul de transport - Amies cu cărbune. Am însemnat probele pe agar Thayer Martin selectiv și neselectiv, cu incubare 24-48 ore la 35°C, în atmosferă umedă, cu 5-10% CO₂. Am identificat izolatele pe baza caracterelor microscopice, de cultură și biochimice (galerii API NH, Bio Merieux). Am testat sensibilitatea izolatelor prin metoda difuzimetrică pe agar GC, suplimentat cu 1% Vitox (Oxoid). Testarea s-a făcut la Penicilină 10 ui, Tetraciclina 30 µg, Ciprofloxacin 5 µg, Spectinomycin 100 µg, Cefixim 5 µg, Ceftriaxonă 30 µg. Am interpretat rezultatele conform criteriilor interpretative ale CLSI, cu tulpina de referință *N. gonorrhoeae* ATCC 49226.

REZULTATE

Rezistența izolatelor de gonococ din

zona noastră la antibioticele incluse în testare este prezentată în tabelul I.

Așa cum era de așteptat, rezistența la penicilină este foarte ridicată, 58 dintre tulpini (71,6%) fiind rezistente prin producere de betalactamază, toate celelalte izolate neproducătoare de enzimă (28,4%) având sensibilitate intermediară. La tetraciclina am înregistrat aceleași nivele înalte de rezistență, cu 7,41% tulpini sensibile, 23,45% intermediare și 69,14% rezistente. Rezistența la ciprofloxacin a izolatelor noastre a fost neașteptat de ridicată, doar 19,5% dintre tulpini fiind sensibile. Am izolat o tulpină de import cu sensibilitate modificată la Cefixim. Nici un izolat nu a prezentat modificări de sensibilitate la Spectinomycin sau Ceftriaxonă.

DISCUȚII

Dacă în anii '30 gonoreea se trata cu sulfamide, după 1940 penicilina devine antibioticul de elecție, o doză de 150.000 ui fiind suficientă pentru vindecare. După 1958 sunt raportate tulpini cu sensibilitate scăzută la penicilină, pentru vindecarea infecției gonococice fiind necesară creșterea progresivă a dozelor (2). După 1967 apar eșecuri terapeutice chiar și la aceste doze mari. În 1976 atât în Anglia cât și în SUA au fost detectate tulpini de gonococ producătoare de penicilinază. Ambele tulpini erau de import, cea din Anglia era de origine africană iar cea din SUA provenea din Orientul Îndepărtat (1,3). Până în octombrie 1977, în 19 țări de pe tot globul, inclusiv

TABELUL I
Procentul și numărul izolatelor rezistente la antibioticele testate

Antibiotic	Categorie de sensibilitate %		
	Sensibil	Intermediar	Rezistent
Penicilină 10ui	0	28,4(23/81)	71,6(58/81)
Tetraciclina 30µg	7,41(6/81)	23,45(19/81)	69,14(56/81)
Ciprofloxacin 5µg	19,75(16/81)	20,99(17/81)	59,26(48/81)
Spectinomycin 100µg	100(81/81)	0	0
Ceftriaxonă 30µg	100(81/81)	0	0
Cefixim 5µg	98,76(80/81)	1(1/81)	0

țări nord-europene au fost izolate tulpini producătoare de betalactamază. Din 1989 penicilina încetează să mai fie utilizată în tratamentul gonoreei, rezistența la penicilină atingând nivele semnificative clinic.

Pe măsura dezvoltării rezistenței la penicilină un alt antibiotic, spectinomycin, începe să fie utilizat în tratamentul acestei infecții gonococice. Eșecuri ale terapiei cu spectinomycin sunt raportate din 1976, explicate la acea vreme prin slaba difuzibilitate a antibioticului de la locul injectării. Nivele semnificative de rezistență se ating în anii '80, după utilizarea sa largă în tratamentul personalului militar american din Coreea și Phillipine (4). Rezistența la spectinomycin din Asia înregistrează o scădere la mijlocul anilor 90 pentru ca acum să fie iar raportată în China, Sri Lanka, Phillipine și India (5,6,7). În Europa și America nu s-au comunicat încă tulpini rezistente la spectinomycin (8,9). Spectinomycin rămâne antibioticul de elecție pentru alergici la cefalosporine.

După 1989, introducerea fluorochinolonei în tratamentul infecției gonococice a rezolvat problema terapiei de primă intenție, aceste medicamente având avantajul administrării orale, în doză unică și a prețului de cost relativ redus. Apariția rezistenței cromosomale a determinat creșterea progresivă a CMI-ului pentru ciprofloxacina de la 0,5 miligrame la 1 miligram și apoi până la 32 miligrame/litru. În Asia de Vest rezistența la fluorochinolone a apărut și s-a răspândit începând din 1992. La ora actuală rezistența este endemică și atinge în anumite zone valori de 100% (China 94,3%, Japonia 81,6% în 2004). În SUA rezistența a atins nivele semnificative la bărbații homosexuali și în anumite state (California, Hawaii, Michigan) (8). Astfel fluorochinolonele nu mai sunt terapie de primă intenție pentru

aceste categorii de pacienți sau pentru cei ce au boală de import asiatică. În Europa, în general, rezistența la fluorochinolone a depășit nivelul critic (9).

Pentru cefalosporinele utilizate în tratamentul gonoreei (ceftriaxonă, cefixim) sunt semnalate cazuri de scădere a sensibilității în China (5), Australia (6). În America aceste tulpini sunt semnalate sporadic(8) iar în Europa nu sunt raportate tulpini rezistente. Evoluția sensibilității gonococului la această clasă de antibiotice trebuie monitorizată obligatoriu, mai ales în zonele amintite.

Nivelul ridicat al rezistenței la Ciprofloxacina la lotul nostru de studiu poate avea mai multe explicații. Nivelul educațional redus al acestei categorii de pacienți, automedicația, accesul liber la antibiotice în farmaciile noastre și slaba expertiză a personalului în tratamentul sindromic al acestor infecții dar și consumul mare de fluorochinolone pentru terapia altor infecții sunt factori care pot contribui la apariția tulpinilor rezistente. În condițiile unei adreabilități la medic în general scăzute a pacienților cu infecții transmise sexual, cei ce se prezintă în serviciile de dermatovenerologie sunt probabil dintre cei cu rezistență la terapie.

CONCLUZII

În zona noastră penicilina și tetraciclina nu mai pot fi utilizate în tratamentul gonoreei. Nivelul rezistenței la ciprofloxacina pare să atingă nivele care recomandă scoaterea sa din schemele de terapie sindromică, utilizarea sa fiind indicată numai după efectuarea antibiogrammei și demonstrarea sensibilității izolatelor. Antibioticele de elecție pentru zona noastră rămân Spectinomycin și Ceftriaxona. Supravegherea rezistenței gonococului la antibiotice și prevenirea emergenței tulpinilor rezistente este o necesitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Tapsall J. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. A background document for the WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO 2001; 1-65.
2. Reyn A, Korner B, Bentzon MW. Effects of penicillin, streptomycin and tetracycline on *Neisseria gonorrhoeae* isolated in 1944 and in 1957. *Br J Vener Dis* 1958; 34: 227-239.
3. *** WHO: *Wkly Epidem Rec* 1976; 52: 293-294.
4. Boslego JW et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin resistant and of penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *New Engl J Med* 1987; 317: 272-278.
5. Ye S, Su X, Wang Q, Yin Y. Surveillance of Antibiotic Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates in China, 1993-1998. *Sex Transm Dis* 2002; 29 (4): 242-245.
6. WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2003. *Commun Dis Intell* 2006; 30: 129-132.
7. Bala M, Ray K, Salhan S. First case of spectinomycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolate in New Delhi, India. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 186-187.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP). Annual Report - 2004, 1-31.
9. Health Protection Agency. The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme Annual Report Year 2004 Collection, 1-16.

NOUTĂȚI

NOI MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAREA OBEZITĂȚII

Tratamentul medicamentos al obezității este recomandat pacienților la care modificarea stilului de viață nu a avut succes. În prezent sunt acceptate două medicamente pentru un tratament pe termen lung: *Orlistat*-ul, care este un inhibitor al lipazei gastrointestinale, determină o scădere ponderală medie de 3 kg, diminuând riscul de instalare al diabetului, dar având efecte secundare la nivel gastrointestinal, și *Sibutramina*, care este un inhibitor repetitiv al absorbției, având o structură monoaminică, ce determină o scădere ponderală medie de 4-5 kg, dar care se asociază cu creșteri ale tensiunii arteriale și ale frecvenței cardiace. *Rimonabant*-ul este primul receptor antagonist endocannabinoid, care diminuează în medie greutatea cu 4-5 kg, reduce circumferința taliei, concentrația colesterolului HDL și a trigliceridelor, dar care determină o incidență crescută a tulburărilor de afect la pacienții tratați cu acest medicament. Până în prezent, toate studiile clinice în care au fost implicate medicamente anti-obeizitate au fost limitate din motive legate de perimarea rapidă a substanțelor folosite și de lipsa datelor referitoare la morbiditatea pe termen lung, respectiv la mortalitate. Alte medicamente așteptate, inclusiv cele care acționează prin intermediul melanocortinei, nu sunt încă finalizate. Din perspectiva lipsei unor tratamente de succes împotriva obezității și a implicațiilor pandemice pentru sănătatea publică ale acestei afecțiuni, sintetizarea unor medicamente sigure și eficiente trebuie să reprezinte o prioritate. Cu toate acestea, până la obținerea acestor medicamente, autorii sugerează includerea în procesul de evaluare a unor obiective de tip "surogat" (de exemplu reducerea greutateii) sau de genul rezultatelor clinice (de exemplu morbiditatea și mortalitatea legată de obezitatea de grad mare). Numai atunci pacienții și medicii lor curanți pot fi încrezători că efectele estimate ale acestor medicamente pot surclasa riscurile și costurile lor (Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007; 369: 71-77).

F.D. Petrariu

IN VITRO STUDY OF STAPHYLOCOCCI SUSCEPTIBILITY TO GATIFLOXACIN

Cristina Tuchilus, Antonia Poiată, D. Buiuc
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iași
School of Pharmacy
Microbiology Department

IN VITRO STUDY OF STAPHYLOCOCCI SUSCEPTIBILITY TO GATIFLOXACIN (Abstract): Gatifloxacin is in a class of drug called fluoroquinolone antibiotics. It eliminates bacteria that cause many infections, such as pneumonia and bronchitis, sinus, respiratory tract and urinary tract infections and sexually transmitted diseases. Gatifloxacin ophthalmic solution is used to treat bacterial conjunctivitis. **Aim:** The purpose of this study was to evaluate the *in vitro* activity of gatifloxacin against recent 457 staphylococci, community isolates and compared it with that of pefloxacin. **Material and method:** Powders of gatifloxacin and pefloxacin, obtained from commercial sources were tested in concentration range from 0.125 to 64 mg/l. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by the agar dilution method established by NCCLS guidelines. **Results:** The MIC 50 values for tested quinolones against coagulase-positive staphylococci are identically with MIC 90 (0.125 mg/l for gatifloxacin and 0.25 mg/l for pefloxacin respectively). Against coagulase-negative staphylococci the MICs 50 values were two-fold smaller than MICs 90 values for both gatifloxacin and pefloxacin. **Conclusions:** Gatifloxacin was more active than pefloxacin against coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci. **Key words:** GATIFLOXACIN, STAPHYLOCOCCI, MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION

The quinolone agents are one of the most antibiotic classes in use that have a potential role in the management of infections caused by *Staphylococcus* species. The newer fluoroquinolones have a broad antibacterial spectrum and are highly effectiveness in treatment of some bacterial infections. Gatifloxacin (formerly AM-115) is a new 8-methoxy fluoroquinolone with an expanded spectrum against Gram-positive cocci and also shows antimicrobial activity against anaerobes (1,2,3). The third generation quinolones, gatifloxacin was introduced in therapy after 1997 (4).

OBJECTIVE

The purpose of this study was to evaluate

the *in vitro* activity of gatifloxacin against recent 457 staphylococci, community isolates and compared it with that of pefloxacin.

MATERIAL AND METHODS

Microorganisms: A total of 457 staphylococci: 214 coagulase-positive staphylococci (CPS) and 243 coagulase-negative staphylococci (CNS), obtained from healthy volunteers in 2006 year were investigated. The sources of tested staphylococci were finger-replica platings and nasal carriers. Isolates were identified as CPS by demonstrating a positive coagulase test. Quality control reference strain used was *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Antimicrobial agents: Powders of gati-

floxacin and pefloxacin, obtained from commercial sources were tested in concentration range from 0.125 to 64 mg/l.

Sensitivity study: Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by a two-fold agar dilution method with Mueller-Hinton medium established by NCCLS guidelines. Results were observed after 18 h of incubation at 35°C, and MIC was defined as the lowest concentration able to inhibit visible growth. Susceptibilities were interpreted using the National Committee for Clinical Laboratory Standards breakpoints (5).

Breakpoints shown are those defining fully susceptible category; moderately suscep-

tible strains are classified as resistant (Table I).

RESULTS

The *in vitro* antibacterial activity of gatifloxacin and pefloxacin is shown in Table II. For antimicrobial tested, MICs ranged from 0.06 to 32 mg/L.

In our study the MIC 50 values for tested quinolones against coagulase-positive staphylococci are identically with MIC 90 (0.125 mg/l for gatifloxacin and 0.25 mg/l for pefloxacin respectively).

Against coagulase-negative staphylococci the MICs 50 values were two-fold smaller than MICs 90 values for both gatifloxacin

TABLE I
Microdilution panel used for MIC determination of staphylococci isolates

Antibiotic	Range (mg/l)	NCCLS Breakpoint (mg/l)
Pefloxacin	0.25-8	≤ 2
Gatifloxacin	0.125-2	≤ 0.5

TABLE II
Antibacterial activity of gatifloxacin and pefloxacin against recent clinical isolates of staphylococci

Organisms	Antimicrobial agent	Limits MIC (mg/l)	MIC 50 (mg/l)	MIC 90 (mg/l)
CPS (214)	Gatifloxacin	0.125-2	0.125	0.125
	Pefloxacin	0.125-8	0.25	0.25
CNS (243)	Gatifloxacin	0.125-2	0.125	0.25
	Pefloxacin	0.125-32	0.25	0.5

Legend: *CPS= coagulase-positive staphylococci; CNS= coagulase-negative staphylococci

TABLE III
The activity of gatifloxacin and pefloxacin against coagulase-positive staphylococci expressed as cumulative percent

Antibiotic	Cumulative % of strains inhibited at a concentration (mg/l) of:									
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Gatifloxacin	98.1	99	99	99	100					
Pefloxacin		84.1	97	97	97	98.1	100			

TABLE IV
The activity of gatifloxacin and pefloxacin against coagulase-negative staphylococci expressed as cumulative percent

Antibiotic	Cumulative % of strains inhibited at a concentration (mg/l) of:									
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
Gatifloxacin	82.6	95.8	95.8	99.1	100					
Pefloxacin		84.1	93.3	93.3	94.2	96.6	99.1	99.1	100	

TABLE V
Susceptibility of to gatifloxacin and pefloxacin against tested staphylococci

Organisms	Antimicrobial agent	Categories of susceptibilities**	
		S%	R%
CPS* (254)	Gatifloxacin	99	1
	Pefloxacin	97	3
CNS* (380)	Gatifloxacin	95.8	4.2
	Pefloxacin	94.2	5.8

Legend: * CPS = coagulase-positive staphylococci; CNS = coagulase-negative staphylococci; ** S = susceptible (≤ 0.5 mg/l for gatifloxacin and 2 for pefloxacin); resistant (≥ 2 mg/l for gatifloxacin and 4 mg/l for pefloxacin) based on NCCLS criteria (2)

and pefloxacin (Table II).

In Table III and Table IV the results of the study are presented as cumulative percent frequencies of MICs (mg/l) against coagulase-positive and coagulase negative strains, community isolates.

Gatifloxacin inhibited more than 95% staphylococci tested at a similar concentration of breakpoint for susceptibility (Table III and Table IV).

Using NCCLS breakpoints, 99 % of the CPS surveillance isolates were susceptible to gatifloxacin and 1 % were resistant (Table V). Gatifloxacin was more potent than pefloxacin against coagulase-negative staphylococci: 4.2 % resistance, comparative with 5.8 % resistance that pefloxacin.

By considering the above-mentioned breakpoints, in our study the staphylococci isolates were more susceptible to the gatifloxacin than the pefloxacin. Tsurumaki et al. (6) shown that gatifloxacin was more active than the other quinolones against quino-

lone-resistant staphylococci.

In our study, cross-resistance was noted between both, gatifloxacin and pefloxacin in one strain of coagulase-negative staphylococci. Among coagulase-positive staphylococci isolates, one strain methicillin resistant was also resistant to gatifloxacin.

Gatifloxacin appeared to offer a potential alternative for therapy of staphylococcal infections. The antimicrobial activity and pharmacokinetic properties, a relatively long half-life in blood have made gatifloxacin a very attractive agent (7).

CONCLUSIONS

- This study illustrates the superior activity of gatifloxacin against coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci compared to those of pefloxacin.

- The data reported in this study showed that gatifloxacin can be used as a good alternative to pefloxacin for the treatment of infections caused by staphylococci.

REFERENCES

1. Jones RN, Beach ML, Pfaller MA, Doern GV. Antimicrobial activity of gatifloxacin tested against 1676 strains of ciprofloxacin-resistant gram-positive cocci isolated from patient infections in North and South America. *Diagn Microbiol Infect Disease* 1998; 32: 247-52.
2. Wakabayashi E, Mitsuhashi S. In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 594-601.
3. Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al. In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2108-2117.
4. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. Fluoroquinolones. In: *Handbook of Antibiotics*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2000, 544-564.

5. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Fifteenth Informational Supplement. January 2005; 25: 1.
6. Tsurumaki Y, Mana H, Takei M, Hosaka M. In vitro antimicrobial activity of gatifloxacin against 873 clinical isolates from respiratory tract, urinary tract and surgical infections during 1997-1998 in Japan. *J Antimicrob Chemother*, 2000; 45: 685-689.
7. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2635-2640.

NOUTĂȚI

DIAGNOSTICUL POZITIV AL CARCINOMUL CELULAR SCUAMOS CU LOCALIZARE GINGIVALĂ

Carcinoamele celulare scuamoase gingivale reprezintă mai puțin de 10% din carcinoamele intraorale și prezintă o serie de caracteristici care îl diferențiază net de carcinoamele de același tip cu alte localizări. O pacientă în vârstă de 81 de ani s-a prezentat cu leziuni multiple primare localizate la gingia maxilară, care debutaseră în urmă cu 2 ani. Examinarea clinică a relevat leziuni eritematoase și ulcerate întinse ale gingiei maxilare vestibulare și palatinale, extinse în vestibulul maxilar. Leziunile nu au răspuns la terapia cu antibiotice. Diagnosticul diferențial a inclus: displazie epitelială, pemfigus vulgar, lichen plan, leziuni periapicale și parodontale și carcinom scuamos celular. Evaluarea radiologică a demonstrat o pierdere osoasă de os alveolar întinsă ca și deplasarea primului molar drept maxilar. Examenul anatomopatologic realizat ulterior a confirmat diagnosticul de carcinom scuamos moderat diferențiat. Acest gen de patologie poate mima o multitudine de leziuni orale și în special pe cele de origine inflamatorie, ceea ce poate întârzia un diagnostic corect. Cunoașterea acestor aspecte trebuie să alerteze medicul stomatolog atunci când observă astfel de leziuni. Examinarea clinică atentă ca și biopsia de rutină sunt cruciale pentru un diagnostic exact, stabilit în stadiul de debut al tumorii (Yoon TH, Bhattacharyya I, Katz J, Towle HJ, Islam MN. Squamous cell carcinoma of the gingiva presenting as localized periodontal disease. *Quintessence Int* 2007; 38: 97-102).

Gianina Iovan

MODIFICĂRILE GENOMICE UN FACTOR IMPORTANT ÎN PATOGENIA BOLILOR UMANE

Studiul genomului uman a relevat existența a numeroase secvențe cromosomice cu microdeleții sau microduplicații. Aceste rearanjamente cromosomice pot modifica gene sau regiuni de control genic. Ultimele cercetări au indicat că aceste mutații genomice sunt de circa 3 ori mai frecvente decât mutațiile punctiforme implicate în patogenia bolilor monogenice și constituie o importantă sursă de variabilitate genetică. Cele mai multe mutații genomice sunt benigne, dar unele au fost asociate cu boli monogenice (de exemplu: acromatopsia sau boala Charcot-Marie-Tooth tip 1A) respectiv cu predispoziția genetică pentru boli multifactoriale (de exemplu: lupusul eritematos sistemic, boala Parkinson, boala Alzheimer etc.). În plus, prin aplicarea microrețelelor genomice (DNA-chips) a fost posibilă detecția unor deleții sau duplicații submicroscopice răspunzătoare pentru apariția unor sindroame complexe ce asociază retard mental. O altă aplicație a studiului rearanjamentelor genomice ar fi în studiile de înlănțuire genetică pentru a valida dacă microdeleția/microduplicația genomică este cauza bolii cercetate. De asemenea, studiile genomice ar putea elucida etiopatogenia unor boli rare, cu caracter sporadic, care momentan nu pot fi clasificabile. În astfel de situații patologice, ar fi posibilă detecția unor modificări de număr (în plus sau în minus) a unor fragmente genomice (Lupski JR. Structural variation in the human genome. *NEJM* 2007; 356 (11): 1169-1171).

E.V. Gorduza

ASPECTE MICROBIOLOGICE ALE PLĂCII BACTERIENE SUBGINGIVALE LA PACIENȚII CU TRATAMENTE RESTAURATIVE

Ruxandra Nicolette Vlădoiu¹, Cătălina Suzana Stîngu², Tatiana Turcu², Maria Ursache¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Medicină Dentară

¹ Departamentul de Reabilitare Complexă

² Disciplina de Microbiologie

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF SUBGINGIVAL PLAQUE IN PATIENTS WITH RESTAURATIVE TREATMENTS (Abstract). **Objective:** Our goal was to compare the microbial composition of subgingival plaque attached to different types of restorative materials. **Methods:** The study included 19 patients. Samples of subgingival plaque were collected using sterile paper points. We cultured on three types of media (tryptic soy agar, non selective Schaedler and selective Schaedler), sample dilution of 1/10³ and 1/10⁴. The identification of anaerobic isolated strains was presumptive. **Results:** We isolated an average of 3.22x10⁵ FCU/sample of aerobic/facultative bacteria and an average of 6.05x10⁵ FCU/sample of anaerobic bacteria. Microbial composition was less influenced by the ceramics and artglass. **Conclusions:** Changes in microbial composition of subgingival plaque was influenced not only by the material type but also by the technique of restoration. Bacterial retention is enhanced by the wrong placed restoration edges. **Key words:** RESTAURATIVE MATERIALS, ANAEROBIC BACTERIA

Cavitatea bucală este normal colonizată cu o microbiotă complexă. Sănătatea orală, deși dependentă de factori imunologici, obiceiuri alimentare, compoziția salivei, stil de viață, status socio-economic, se caracterizează printr-un echilibru al florei orale, orice dezechilibru putând duce la boală (1).

Cel puțin 500 de specii bacteriene habitează în cavitatea bucală, jumătate nefiind cultivabile. Majoritatea sunt anaerobe, raportul bacterii anaerobe-bacterii aerobe fiind 10-100/1 (2).

Interacțiunile microbiene fac din flora orală o entitate dinamică afectată de multiple schimbări prin care trece organismul gazdei de-a lungul vieții. (3) Folosirea diverselor tipuri de materiale restaurative ar putea afecta, deci, compoziția microbiană a plăcii.

Scopul studiului a fost compararea din punct de vedere cantitativ și calitativ a compoziției microbiene a plăcii bacteriene subgingivale atașată la diverse tipuri de materiale restaurative.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul studiat a cuprins 19 pacienți (13 femei și 6 bărbați) cu vârste cuprinse între 21 și 76 de ani. Materialele restaurative folosite au fost: gaudent, ceramică, verasoft, artglass, paliag, aur și acrilat baropolimerizabil. De la fiecare pacient am recoltat cu ajutorul unei chiurete sterile 2 probe de placă bacteriană subgingivală: din sulcusul gingival al dintelui cu restaurație, respectiv de la dintele omolog fără restaurație. Am introdus probele într-un mediu de transport reducător (bulion tioglicolat cu resazurină).

Am prelucrat probele în 30 de minute de la recoltare. După o agitare energetică din fiecare probă am efectuat: diluții duble succesive ale probei de la 1/10 la 1/10⁴, însămânțare pe medii de cultură adecvate și anume mediul tripticază soia sânge pentru aerobi și facultativi anaerobi, mediul Schaedler sânge cu vitamina K și hemină (neselectiv pentru bacteriile anaerobe) și mediul Schaedler sânge cu bacitracină și vancomicină (selectiv pentru bacilii gram negativi anaerobi). Mediile neselective au fost însămânțate cu 100 μl din diluția 1/10⁴ iar mediul selectiv cu 100 μl din diluția 1/10³. Am incubat plăcile în aerobioză timp de 2 zile (mediul tripticază soia) și în anaerobioză (mediul Schaedler) timp de 7 zile.

După epuizarea timpului de incubare am citit și cuantificat creșterea bacteriană. Din fiecare tip de colonie am efectuat frotiuri colorate Gram și subculturi pe mediul Schaedler. Tulpinile bacteriene anaerobe au fost identificate prezumtiv pe baza caracterelor microscopice, a caracterelor de cultură și a testelor de susceptibilitate la vancomicină, colistin, kanamicină, producerea de indol și catalază.

REZULTATE

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul I.

Am luat în calcul la fiecare pacient tulpinile bacteriene izolate în cantitate mare, de peste 10⁵ UFC/probă.

TABELUL I

Compoziția microbiană a plăcii bacteriene subgingivale la pacienții cu restaurații din gaudent

Nr. crt.	Flora aerobă/facultativă		Flora anaerobă		Bacili gram negativi anaerobi	
	Probă	Martor	Probă	Martor	Probă	Martor
Nr.X 10 ⁵ UFC/probă						
GAUDENT						
1.	39	90	60	175	10	104,5
2.	100	40	200	80	145	40
3.	1	1	2	67	2	62
4.	7	13	300	20	280	20
CERAMICĂ						
1.	5	2	6	5	3	5
2.	27	30	123	80	103	70
3.	32	45	15	15	7	1
4.	39	11	26	6,6	12,2	1
VERASOFT						
1.	3	26	18	60	20	39
2.	67	70	200	200	100	150
3.	10	37	160	10	120	10
4.	42	89	92	100	22	60
ARTGLASS						
1.	1	1,1	25	4	18	4
2.	69	58	5	15	5	15
3.	45	32	15	15	7	7
PALIAG						
1.	55	2	6	5	3	5
2.	26	1	50	1	42,5	1
AUR						
1.	19	1	85	1	75	1
ACRILAT BAROPLIMERIZABIL						
1.	70	50	300	5	200	1

DISCUȚII

Placa bacteriană formată pe dintele indemn este dominată în primele ore de flora gram pozitivă (streptococi, actinomicete) și coci gram negativi din genurile *Neisseria* și *Veillonella* așezați pe mai multe straturi. După 1-3 zile apar în placă bacili gram negativi strict anaerobi (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Tannerella*). După o săptămână alte specii gram negative pot fi prezente: *Porphyromonas*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, precum și treponeme orale. (4,5)

Placa bacteriană subgingivală a stării de sănătate poate găzdui în cantități foarte mici patogeni parodontali, ei fiind incapabili să concureze cu bacteriile gram-pozitiv zaharolitice. Prezența unei restaurații modifică habitatul (nutrienți, potențial redox, alt tip de suprafața la care trebuie să adere bacteriile). Boala parodontală este astăzi considerată a fi rezultatul modificărilor habitatului ce permit selecția bacteriilor patogene (bacilii gram negativi strict anaerobi și coccobacilii gram negativi capnofili)(6)

În toate probele, a predominat flora bacteriană anaerobă. Compoziția microbiană a variat de la un situs la altul. Calitativ numărul de tulpini bacteriene aerobe/facultative izolate în cantitate de peste 10^5 UFC din fiecare probă a variat de la 2,5 (în cazul gaudentului și artglassului) până la 3,75 în

cazul ceramicii, media fiind de 3,22 tulpini bacteriene aerobe/facultative izolate per probă. În probele martor media numărului de tulpini aerobe/facultative a fost 2,83. Numărul de tulpini bacteriene anaerobe în cantitate de peste 10^5 UFC a variat de la 4 (în cazul paliagului și a ceramicii) la 7 în proba recoltată de la pacienta cu restaurație cu acrilat baropolimerizabil, media fiind de 6,05. În probele martor media tulpinilor anaerobe izolate per pacient a fost de 3,27 (tab. II).

Analizând compoziția bacteriană a plăcii subgingivale atașată la gaudent și comparând-o cu cea formată la nivelul dintelui martor am observat modificări ne semnificative atât în sensul creșterii cât și al scăderii florei aerobe/facultative. În ceea ce privește flora anaerobă am obținut rezultate diferite. În 2 cazuri flora anaerobă a fost găsită în cantitate mai mare la martor, situația inversându-se în celelalte 2 cazuri. Numărul mediu de tulpini anaerobe a fost de 2 ori mai mare în probe comparativ cu martorul. Bacili gram negativi anaerobi, inclusiv specii ale genurilor *Prevotella* și *Porphyromonas* au fost izolați din mai multe situsuri în care era prezent gaudentul comparativ cu probele recoltate de la aceiași pacienți dar din situsuri indemne. Prezența în număr foarte mare a tulpinilor de

bacili gram negativi (*Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*) în 2 probe denotă capacitatea de aderare a acestora la gaudent. Astfel numărul mai redus înregistrat în celelalte probe ține de alți factori și nu de lipsa capacității de aderare.

În toate cazurile în care pentru restaurație a fost folosit material ceramic nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale florei aerobe/facultative între probe și martor. Cantitativ diferențele au fost foarte mici chiar dacă numărul mediu al tulpinilor izolate a fost în medie crescut în probe (3,75) comparativ cu martorii (2,83). Per total am înregistrat o creștere moderată atât a numărului de UFC cât și a numărului mediu de tulpini (4,5 față de 3,27). Deci materialul ceramic se pare că influențează mai puțin compoziția bacteriană a plăcii subgingivale. Rezultate similare au fost obținute și în studii ce au folosit tehnici de biologie moleculară pentru stabilirea compoziției plăcii bacteriene.(7,8)

În toate cazurile în care materialul folosit pentru restaurare a fost verasoftul am remarcat o diminuare cantitativă a florei aerobe/facultative comparativ cu martorul. În ceea ce privește flora anaerobă rezultatele nu au fost concludente, în 2 cazuri s-a observat prezența mai numeroasă a anaerobilor în probele martor, situația inversându-se în alte două. Calitativ flora anaerobă în cantitate de peste 10^5 UFC/probă a variat foarte mult de la o probă la alta, bacilii gram negativi reprezentând între 23% și 98%. Am izolat doar din probe în cantitate mare *Prevotella spp.* iar numărul tulpinilor de *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, a fost crescut în situsurile cu restaurații din verasoft, comparativ cu situsurile mator. Patogenii parodontali pot adera la acest material, variațiile putând fi consecința realizării tehnologice inadecvate a restaurației ce poate favoriza reținerea anaerobilor la nivelul marginilor incorect plasate. De asemenea rugozitatea crescută a materialului

poate duce la acumularea în exces a bacteriilor.

Flora aerobă/facultativă nu a fost influențată semnificativ de prezența artglassului. Am izolat aproximativ același număr de tulpini în medie (2,5 față de 2,85) și în cantități similare atât în probele recoltate din situsurile cu restaurații cât și din cele martor. Variațiile cantitative ale florei anaerobe atât în sensul creșterii cât și al scăderii nu au fost mari. În medie am izolat 4 tulpini anaerobe/pacient/probă și 3,27 tulpini anaerobe/pacient/martor. Nici variațiile bacililor gram negativi nu au fost mari. Se pare că acest tip de material nu favorizează o acumulare excesivă a bacteriilor anaerobe comparativ cu martorul și nu influențează decisiv compoziția microbiană a plăcii.

La pacienții cu microproteze cu paliag se observă comparativ cu martorul prezența în cantitate crescută atât a florei aerobe/facultative cât și a celei anaerobe. Creșterea cantitativă a florei anaerobe nu se reflectă în numărul mediu de tulpini anaerobe izolate (4 față de 3,27). Ceea ce atrage atenția este variația în compoziție a florei anaerobe. Cea izolată din situsurile martor este dominată de bacterii gram pozitive în timp ce cea izolată din situsurile cu restaurații din paliag este dominată de bacili gram negativi (grupul *Prevotella intermedia/nigrescens*, grupul *Prevotella melaninogenica/denticola*, *Fusobacterium spp.*). Deci acest tip de material poate produce modificări în compoziția plăcii favorizând colonizarea acestuia cu bacili gram negativi anaerobi.

La pacienta cu restaurația coronară din aur s-a observat o creștere cantitativă atât a florei aerobe/facultative cât și a celei anaerobe. Am observat colonizarea plăcii subgingivale în principal cu bacili gram negativi anaerobi (*Prevotella*, *Fusobacterium* etc.), tulpini bacteriene ce nu au fost găsite în proba martor, unde au predominat

TABELUL II

Distribuția numărului de tulpini izolate de la pacienții cu diferite tipuri de restaurații și martor

Tip de material folosit pentru restaurație	Număr mediu de tulpini bacteriene aerobe/facultative identificate	Număr mediu de tulpini bacteriene anaerobe identificate
Gaudent	2,5	6
Ceramică	3,75	4,5
Artglass	2,5	4
Verasoft	3,25	6,5
Aur	4	6
Acrilat baropolimerizabil	4	7
Paliag	3,5	4
Martor	2,83	3,27
Total probe medie	3,22	6,05

bacteriile anaerobe gram pozitive (de data aceasta flora fiind dominată de coci gram pozitivi). Deci și aurul poate modifica compoziția plăcii în sensul dominării acesteia de către bacili gram negativi.

La pacienta cu restaurație din acrilat baropolimerizabil, flora aerobă/facultativă nu a înregistrat variații semnificative cantitative și calitative. În schimb flora anaerobă a înregistrat creșteri importante cantitative și ca număr de tulpini în probele recoltate din situsurile cu restaurații față de situsurile martor. Am observat de asemenea o creștere importantă a numărului bacililor gram negativi, comparativ cu martorul. Dacă la martor am găsit doar 10^5 UFC/probă de bacili gram negativi, în situsul cu acrilat am găsit 250×10^5 UFC/probă (*Fusobacterium*, *Prevotella*, alți bacili gram negativi).

Astfel acest tip de material se pare că favorizează și el acumularea de bacili gram negativi.

CONCLUZII

Variațiile în compoziția bacteriană a plăcii sunt determinate nu doar de tipul de material ci și de metoda de realizare tehnologică a protezei: creșterea rugozității favorizează aderența bacteriană iar marginile restaurației ce pătrund gingival incorect pot duce la retenție bacteriană.

Compoziția microbiană a plăcii a fost cel mai puțin influențată de ceramică și artglass.

Rezultatele microbiologice obținute impun o realizare tehnologică de calitate a restaurației pentru a preveni acumularea patogenilor parodontali.

BIBLIOGRAFIE

1. Eriksen HM, Dimitrov V. Ecology of oral health: a complexity perspective. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 285-290.
2. Macovei A. Identificarea bacteriilor anaerobe. În: Buiuc D, Neguț M. *Tratat de microbiologie clinică*. București: Editura Medicală, 1999, 876-904.
3. Newman MG, Nisengard R, Zambon JJ. Periodontal disease. În: Newman MG, Nisengard R. *Oral Microbiology and Immunology*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, 411-435.
4. Marsh P. Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries. *Cariology* 1999; 43 (4): 599-613.
5. Haake SK. Periodontal Microbiology. În: Carranza F, Newman MG, Glickman I. *Clinical Periodontology*. Philadelphia, WB Saunders Co 1998; 84-102.
6. Marsh PD. Plaque as a biofilm: pharmacological principles of drug delivery and action in the sub and supragingival environment. *Oral Dis* 2003; 9(s1): 16-22.
7. Kanciper S, Koka S. The influence of intracrevicular crown margins on gingival health: preliminary findings. *J Prosth Dent* 2001; 85(5): 461-465.
8. Taylor R, Maryan C, Verran J. Retention of oral microorganisms on cobalt chromium alloy and dental acrylic resin with different surface finishes. *J Prosth Dent* 1998; 80(5): 592-597.

EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF ALCOHOLIC EXTRACT FROM *Viola tricolor*

Anca Toiu¹, Alina Elena Părvu², Ilia Oniga³, M. Tămaș¹

"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca

School of Pharmacy

1 Department of Botany

3 Department of Pharmacognosy

School of Medicine

2 Department of Pathophysiology

EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF ALCOHOLIC EXTRACT FROM *Viola tricolor* (Abstract): **Aim:** Evaluation of anti-inflammatory actions of *Viola tricolor* aerial parts tincture. **Material and method:** The anti-inflammatory activity of the tincture from *Viola tricolor* aerial parts was tested in acute inflammation induced with oil of turpentine (i.m. 0.6 ml/100 g b.w.) in male Wistar rats. The results were compared with those from a positive control group with experimental inflammation and with those of a group treated with diclofenac (30 mg/100 g b.w.). We tested the effects by measuring total leukocyte count and differential leukocyte count, a test of *in vitro* phagocytosis and by the evaluation of nitric oxide (NO) synthesis measuring the metabolites (nitrites and nitrates). **Results:** *Viola tricolor* extract (50 mg tincture/100 g b.w.) significantly reduced polymorphonuclear leukocytes and monocytes percentages and the activation of circulating phagocytes. Nitric oxide synthesis had a slight decrease. **Conclusion:** *Viola tricolor* extract had anti-inflammatory effect on bone marrow acute phase response. **Key words:** VIOLA TRICOLOR, ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY, NITRIC OXYDE, PHAGOCYTOSIS

Many plants are used in traditional medicine all over the world since ancient times, but only recently clinical studies were made to prove their activity; the interest in the study of the mechanisms that underlie the inflammatory process has greatly increased.

Violaceae family contains many species of plants. In Romania about 30 species are growing wild, *Viola tricolor* L. (wild pansy) being considered one of the most important medicinal plants from its family (1,2,3). Wild pansy is very spread in spontaneous flora of our country. The aerial parts are used in traditional medicine to treat various skin conditions (eczema, acne, pruritus), bronchitis, rheumatism. Their anti-

inflammatory, expectorant and diuretic properties are due to the presence of the following active principles: saponins, flavonoids, mucilages, salicylic derivatives (4,5,6). The anti-inflammatory activity is closely related to depurative and anti-allergic effects, some of the skin conditions being caused by inflammation. Anti-inflammatory properties are ascribed to salicylic derivatives, rutin and can be enhanced by saponins (7,8).

Although *Viola tricolor* aerial parts are used in traditional medicine for their anti-inflammatory properties, their effects were not scientifically explained yet and the involved mechanism is not known. Due to these factors, the aim of the study was to

evaluate the anti-inflammatory activity of an alcoholic extract from *Viola tricolor* (tincture 10%) on experimental acute inflammation.

MATERIALS AND METHODS

Plant material: Aerial parts of *Viola tricolor* L. were collected during flowering stage in May 2005 from Cluj (Romania). The plants were taxonomically identified by one of the authors (M. Tămaş) and were deposited at the Herbarium of University Babeş-Bolyai, Cluj-Napoca, Romania. The voucher specimen number is CL-657888.

Preparation of plant extract: 10 g of powdered aerial parts of *Viola tricolor* L. were extracted with 100 g of ethanol 70° at room temperature, as described in Romanian Pharmacopoeia Xth Edition (9).

Animals: Adult male Wistar rats weighing 160 to 200 g, 8-12 weeks of age, supplied by the Animal Breeding Facility of the University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania, were housed in temperature-controlled rooms with 12-12 hours light-dark cycle; the animals received water and food *ad libitum*. Experimental inflammation and animal treatments were conducted in accordance with the legislation governing experimentation on animals. Three groups were used (10 animals per group): one positive control group with untreated inflammation (INFL), a group with inflammation which was treated with *Viola tricolor* extract (VIOLA) and a group with inflammation which was treated with diclofenac (DIC), as a control group treated with a non-steroidal anti-inflammatory drug. The experimental acute inflammation was induced by injecting oil of turpentine (0.6 ml/100 g b.w.) into the rat's right hind paw. *Viola tricolor* extract (50 mg/100 g b.w.) and diclofenac (30 mg/100 g b.w.) were suspended in 1 ml of carboxymethylcellulose 0.5% with an ultrasound bath (ELMA T420) and were administrated

i.p. Animals were killed by decapitation, 24 hours after turpentine administration, blood samples were taken from the retro-orbital sinus for the test of *in vitro* phagocytosis, total leukocyte count, differential leukocyte count expressed as a percentage (on EDTA solution) and for serum nitrite and nitrate measurement (without anticoagulant).

Chemicals: Oil of turpentine (CARLO ERBA REAGENT), EDTA (INC), Türk solution (MERCK), May-Grünwald-Giemsa (MERCK), ethylenediamine dihydrochloride (MERCK), sulphanilamide (MERCK), vanadium chloride (VCl₃) (MERCK), sodium nitrite (MERCK), suspension of *Escherichia coli* 4x10³ germs/ml in saline solution 0.9% produced in the Microbiology Laboratories of the School of Medicine Cluj-Napoca.

Total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage: For total leukocyte count a blood sample dilution 1:10 in Türk solution was prepared in a Potain leukocyte-dropper. The count was performed with an optical microscope (OLYMPUS) using a Bürcker-Türk counting-chamber. Differential leukocyte count expressed as a percentage was carried out on May-Grünwald-Giemsa stained smears (10).

Test of *in vitro* phagocytosis: This test was described by Ward HK, Enders JF (1933). 20 µl suspension of *Escherichia coli* was incubated for 20 min. at 37°C with 0.2 ml blood taken on EDTA under slow rotation conditions. The samples were used for smears, stained May-Grünwald-Giemsa, on which we calculated: the Phagocytosis Index (PI) = number of phagocytes/100 leukocytes and Phagocytes Activity (PA) = number of germs phagocytized by 100 leukocytes (10).

Nitrite and nitrate determination: Serum was deproteinized before NO metabolite analysis. Nitrite/nitrate levels were measured using the Griess assay as described previously. Briefly, 100 µl of VCl₃

were added to 100 µl of sample, followed immediately by the addition of the Griess reagents (50 µl sulphanilamide and 50 µl ethylenediamine dihydrochloride). We kept the solution at room temperature for 30-45 min. and the absorbance was measured at 540 nm using a spectrophotometer (CECIL 3021) (11).

Statistical analysis: All data represent the mean of at least three independent experiments. The values are expressed as mean ± standard deviation. The statistical differences between groups were made using the ANOVA test. 5% level of statistical significance was accepted in all experiments.

RESULTS

The results obtained for the VIOLA group were compared with those of the positive control group (INFL) and also with those of DIC group values for the assessment of the anti-inflammatory effect.

Total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage

The effect of *Viola tricolor* extract on

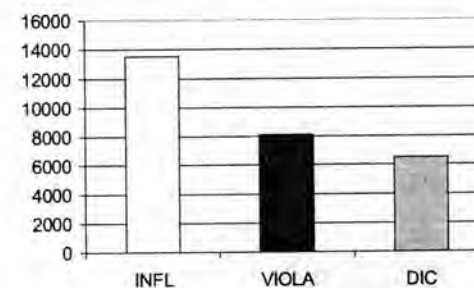


Fig. 1. Total leukocyte count

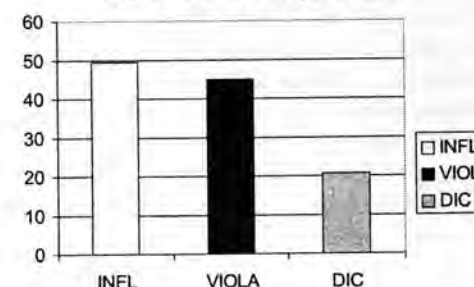


Fig. 3. Phagocytosis Index

the bone marrow acute phase response was evaluated by the total leukocyte count and differential leukocyte count expressed as a percentage. After the experiment time, the tested extract induced a significant decrease in the total leukocyte count ($p < 0.0001$), as compared with the INFL group, but a smaller ($p < 0.01$) effect compared to the DIC group (fig. 1).

Differential leukocyte count expressed as a percentage results analysis in VIOLA group showed that the total leukocyte count reduction was induced by the monocytes percentage decrease ($p < 0.01$) and in DIC group it was induced mostly by the neutrophils percentage decrease ($p < 0.0001$) (fig. 2).

Test of *in vitro* phagocytosis

PI expresses the rate of phagocyte cells activation from all circulating leukocytes and PA evaluates the level of phagocytes activity. Administration of *Viola tricolor* extract decreased PI and PA very significantly ($p < 0.0001$). Compared to the DIC group, VIOLA group showed PI and PA sig-

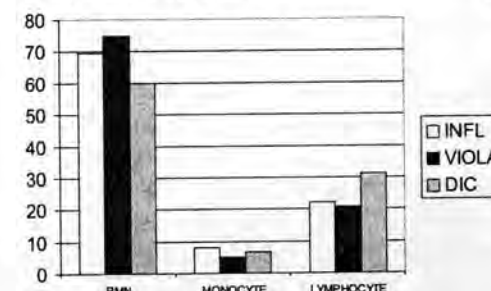


Fig. 2. Differential leukocyte count

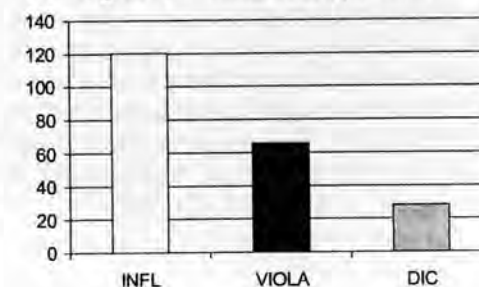


Fig. 4. Phagocytes activity

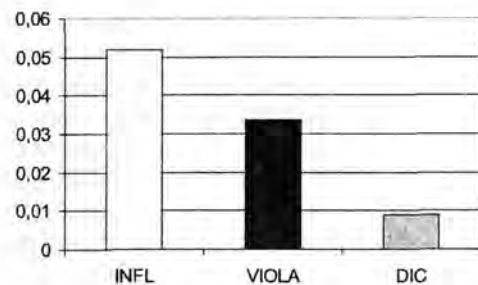


Fig. 5. Nitrite/nitrate levels

nificantly smaller effects ($p < 0.0001$) (fig. 3 and 4).

Serum nitrites and nitrates

Nitrite/nitrate levels in VIOLA group were slightly smaller than those from INFL control group ($p < 0.05$). Compared to DIC group, *Viola tricolor* extract effect on the nitrite/nitrate concentration was significantly smaller ($p < 0.0001$) (fig. 5).

DISCUSSION

Viola tricolor aerial parts extract contain active principles with anti-inflammatory and antioxidant properties (3,4,5,6,7,8).

Cytokines released by macrophages at the site of injury act locally and they induce responses in entire body by activating systemic acute-phase response, which includes leukocytosis, initially due to an increased release of leukocytes from the storage pool and later it reflects increased production by the bone marrow. The most important mediators of inflammation, which influence the number of leukocytes during the acute phase response, are chemotactic substances, acute phase cytokines with stimulatory growing properties on bone marrow cells. The most important amount of these substances is released after the activation of tissue macrophages by the leukocytes that did migrate in the inflamed tissue (12).

The results obtained after *Viola tricolor*

extract administration in an experimental inflammation showed that the decrease of the monocytes percentage was associated with a decrease in the number of leukocytes. *Viola tricolor* extract seemed to reduce macrophages activation too, this type of effect being correlated with the decrease of phagocytosis test parameters, because PI and PA depend on phagocytes activation.

Phagocytes generate NO from arginine after activation of the inducible NO synthase (iNOS). NO is a very important effector molecule involved in immune regulation and defense. PMN produce lower quantities of NO as compared to macrophages. The concentration of NO metabolites (nitrite/nitrates) rises with the increase of iNOS synthesis. The increased production of NO is initially associated with the rise of the phagocytes activity until an optimal level of NO is reached (13,14,15).

The results of our study showed that *Viola tricolor* extract induced a slight decrease of serum nitrite/nitrate showing that the inhibitory effect on NO synthesis isn't the main anti-inflammatory mechanism. The extract reduced the acute phase response of the bone marrow and the phagocytes activity.

Because the anti-inflammatory effect of *Viola tricolor* extract was smaller than the effect of diclofenac, *Viola tricolor* extract is recommended to be used just as an adjuvant in anti-inflammatory therapy.

CONCLUSIONS

We evaluated for the first time the anti-inflammatory activity of *Viola tricolor* aerial parts and the possible mechanisms involved in the inflammatory process that are influenced by this drug. *Viola tricolor* extract had an anti-inflammatory effect by decreasing bone marrow acute phase response and the phagocytes activity and had a small inhibitory effect on induced NO synthesis.

REFERENCES

1. *** *Flora R. P. Române*, vol. III. București: Ed. Academiei, 1955; 553-625.
2. Tutin TG, Heywood VH, Burges NA, Moore DM, Valentine DH, Walters SM, Webb DA. *Flora Europaea*, vol. 2. Cambridge: University Press, 1968, 270-282.
3. Tămaș M. *Botanică farmaceutică*, vol. III. *Sistematică-Cormobionta*. Cluj-Napoca: Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 1999, 137-138.
4. Chevallier A. *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. New York: Ed. D.K. Publishing-Inc, 1996, 280.
5. Wichtl M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals* Stuttgart: Ed. Medpharm, 1994, 527-529.
6. Schilcher H. *Phytotherapy in Paediatrics. Handbook for Physicians and Pharmacists*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publ, 1997, 21-22.
7. Rimkiene S, Ragazinskiene O, Savickiene N. The cumulation of Wild pansy (*Viola tricolor* L.) accessions: the possibility of species preservation and usage in medicine. *Medicina* 2003; 39 (4): 411-416.
8. Mills SY. *The Essential Book of Herbal Medicine*. Londra: Arkana Penguin Books, 1991, 499-500.
9. *** *Farmacopeea Română*. ed. a X-a. București: Ed. Medicală, 1993, 921-922.
10. Părvu AE, Părvu M, Manea LM, Tămaș M, Leoca I. Efectul extractului fluid hidroalcoolic de *Salvia glutinosa* asupra căii L-arginină-oxid nitric. *Clujul Medical* 2003; 2: 372-377.
11. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001; 5 (1): 62-71.
12. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-1205.
13. Evans CH. Nitric oxide: What role does it play in inflammation and tissue destruction. *Agents and Actions Supp* 1995; 47: 107-116.
14. Părvu AE, Dorofteiu M, Pleșca-Manea L, Puia M. Influența sistemului L-arginină-oxid nitric asupra procesului inflamator. *Sibiul Medical* 1998; 9 (1): 46-49.
15. Părvu AE, Părvu M, Pleșca-Manea L. Efectele inducerii sintezei de oxid nitric asupra organismului. *Clujul Medical* 2003; 3: 537-542.

NOUTĂȚI

TRANSPLANTUL RENAL LA PACIENȚII CU SINDROM HEMOLITIC ȘI UREMIC ASOCIAT CU TULBURĂRI ÎN REGLAREA COMPLEMENTULUI

Sindromul hemolitic și uremic (HUS) este primul diagnostic la 4,5 % din copiii cu terapie cronică de substituție renală. Aproximativ 5% din toate cazurile de HUS au avut o evoluție atipică sau cu recurențe. HUS atipic este un termen inadecvat care se aplică unui grup heterogen de situații. Acest grup se descrie ca HUS non-diareic (D-), non - EHEC (*E. coli* enterocolitica EHEC-). Pacienții din grupul atipic, recăderi frecvente, au o probabilitate mult mai mare de a prezenta HTA severă, leziuni histologice arteriale și arteriolare, insuficiență renală cronică sau terminală. În general, acești pacienți au un risc alarmant de înalt de a pierde grefa renală prin recurența bolii sau tromboze, în proporție de 60-100%. Istoricul familial este crucial, iar în familiile în care membrii au avut recăderi ale bolii, transplantul este o procedură cu risc foarte mare (recurență de 100%). Pacienții cu HUS (D-) necesită o evaluare foarte atentă înaintea transplantului, inclusiv investigarea moleculară a reglării complementului (activitatea proteazelor von Willebrandt - ADAMTS 13). Ghidul este accesibil pe adresa <http://www.espn.ucwm.ac.uk>. Autorii conchid că este absolut necesară o colaborare internațională pentru identificarea celei mai sigure modalități de transplantare a acestor pacienți (Zimmerhackl LB, Scheiring J, Prüfer F, Taylor CM, Loirat C. Renal transplantation in HUS patients with disorders of complement regulation. *Ped Nephrol* 2007; 22 (1): 10-16).

Mihaela Munteanu

COMPLECȘI AI ACIDULUI FOSFOWOLFRAMIC CU APLICAȚII ANALITICE. SINTEZĂ ȘI CARACTERIZARE

M. Apostu, V. Dorneanu, Nela Bibire

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași

Facultatea de Farmacie

Disciplina de Chimie Analitică

ANALYTICAL APPLICATION OF PHOSPHOTUNGSTIC ACID COMPLEXES. SYNTHESIS AND CHARACTERISATION (Abstract): Phosphotungstic acid forms salt type ionic association complexes with a large number of medicinal drugs that contain cation forming proton acceptor moieties. **Material and method:** Ranitidine, nizatidine and famotidine complexes with phosphotungstic acid were synthesized and subsequently characterized by their melting point, water solubility, specific absorbance, UV spectra and IR spectra. **Results:** These sparingly soluble complexes were applied for the fabrication of membrane selective electrodes for quantitative potentiometric determination of ranitidine, nizatidine and famotidine. **Conclusions:** There have been synthesized phosphotungstic acid complexes with uses in fabrication of membrane selective electrodes for quantitative potentiometric determination of ranitidine, nizatidine and famotidine. **Key words:** FAMOTIDINE, NIZATIDINE, RANITIDINE, PHOSPHOTUNGSTIC ACID COMPLEXES

Acidul fosfowolframic (acidul fosfotungstic) este un heteropoliacid care formează cu bazele organice compuși greu solubili, cel mai adesea amorfi și uneori cristalizați.

Literatura de specialitate citează acidul fosfowolframic ca reactiv pentru determinarea dipiridamolului (1), lactozei (2), vanadiului (3), molibdenului (4), levodopei (5), precum și a unor fenotiazine cum ar fi fluopromazina, flufenazina, prometazina, promazina, dietazina, clorpromazina și proclorperazina maleat (6) prin metode spectrofotometrice, conductometrice sau FIA (analiza cu injecție în curent de reactiv).

MATERIAL ȘI METODA

Ranitidina, nizatidina și famotidina formează cu acidul fosfowolframic în mediu acid ($\text{pH} = 1$) precipitate de culoare galben deschis.

Reactivi și aparatură

- Soluție apoasă de ranitidină clorhidrat 10^{-2} mol/L;
- Soluție apoasă de nizatidină 10^{-2} mol/L în HCl 10^{-5} mol/L;
- Soluție apoasă de famotidină 10^{-2} mol/L în HCl 10^{-5} mol/L;
- Soluție apoasă de acid fosfowolframic 1%, preparată conform prevederilor FR X: 1 g acid fosfowolframic ($\text{H}_3(\text{PW}_{12}\text{O}_{40}) \times \text{H}_2\text{O}$) se dizolvă în 2,5 mL HCl 10% și se completează cu apă distilată la 100 mL;
- Soluție apoasă de HCl 2 mol/L;
- Spectrofotometru U.V. - V.I.S., tip H.P. 8453;
- Spectrofotometru I.R., tip JASCO FT/IR 670;
- Baie de apă termostatăată, tip Memmert WB 10.

Metodă

Pentru sinteza complexelor s-a procedat

astfel astfel: după dizolvarea substanțelor în apă sau HCl 10^{-5} mol/L, se adaugă HCl 2 mol/L ($\text{pH} = 1$) și se încălzește soluția la aproximativ 50°C . Se adaugă în porțiuni mici și sub agitare soluția de acid fosfowolframic, în exces, până la precipitarea completă.

După un repaus de 30 minute la temperatura camerei, precipitatele formate se separă prin filtrare, folosind creuzete filtrante G_4 , se spală cu o soluție saturată de precipitat și apoi cu apă distilată.

Precipitatele se aduc la greutate constantă prin uscare în vid la temperatura camerei.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Complecșii greu solubili obținuți, au fost caracterizați prin realizarea spectrelor în I.R. și U.V., determinarea solubilității și a punctelor de topire.

Spectrele în I.R.

Spectrele în I.R. ale complexelor au fost determinate la un spectrofotometru JASCO FT/IR 670 în intervalul de numere de undă cuprins între $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$, folosind metoda comprimării în KBr. Interpretarea spectrelor s-a realizat comparativ cu spectrele reactanților, atribuindu-se principalele benzi grupărilor din structură și urmărind modificările produse în procesul de complexare (fig. 1, 2 și 3).

În spectrele tuturor complexelor, apar modificări importante pentru benzile corespunzătoare grupărilor aminice ($1650 - 1580 \text{ cm}^{-1}$) ale famotidinei, nizatidinei și ranitidinei unde are loc reacția de complexare, care sunt ușor deplasate; de asemenea celelalte benzi caracteristice celor trei compuși sunt puternic atenuate datorită raportului de masă între cei doi reactivi, net favorabil acidului fosfowolframic. În toate



Fig. 1. Spectrul în I.R. al fosfowolframatului de ranitidină

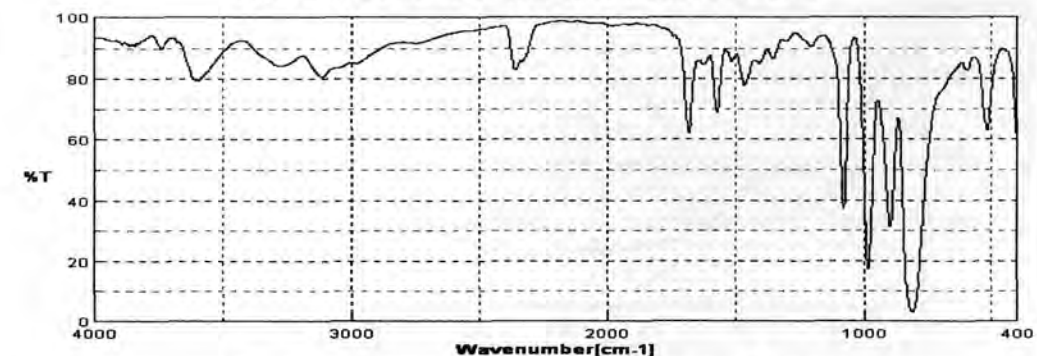


Fig. 2. Spectrul în I.R. al fosfowolframatului de nizatidină

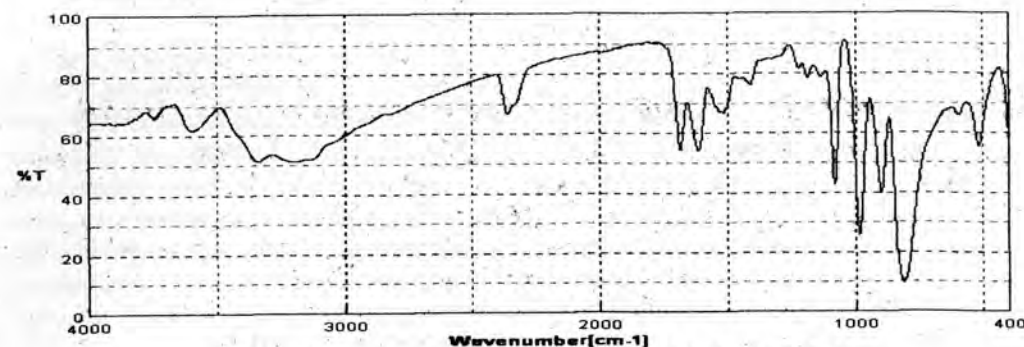


Fig. 3. Spectrul în I.R. al fosfowolframului de famotidină

spectrele, benzile caracteristice reactivului de precipitare apar cu aceeași intensitate.

Spectrele în U.V.

Spectrele în U.V. ale complexelor sintetizate, soluții în metanol, au fost realizate

cu un spectrofotometru U.V. - V.I.S. H.P. 8453 și sunt prezentate în figurile 4, 5 și 6.

În tabelul I sunt redată, pentru reactivi și complexii sintetizați, maximele de absorbție în soluție metanolică.

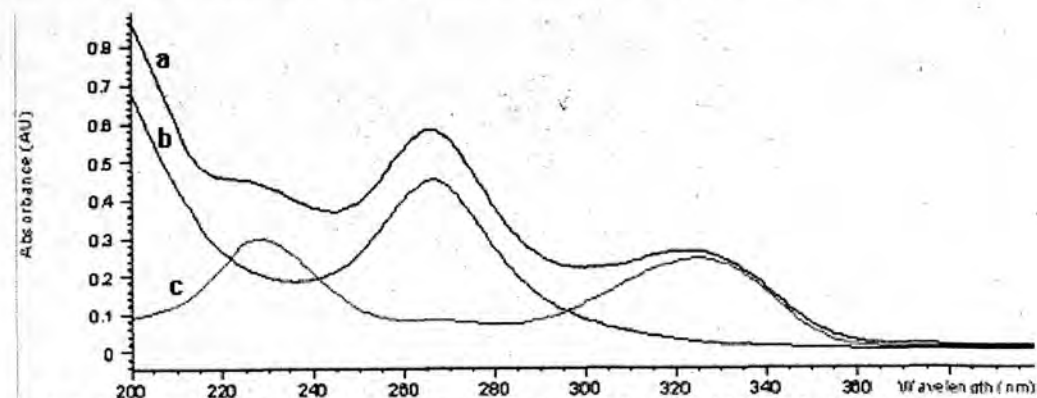


Fig. 4. Spectrele în U.V. ale fosfowolframului de ranitidină (a), ranitidinei clorhidrat (c) și acidului fosfowolframic (b), în soluție metanolică

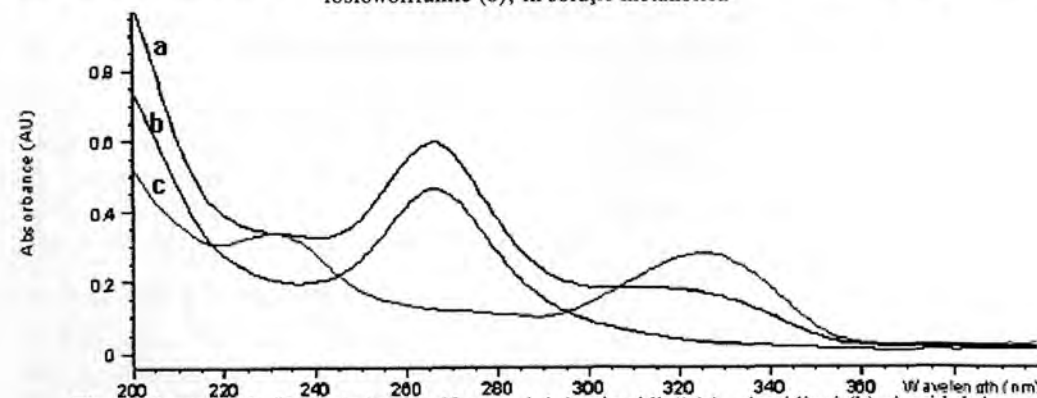


Fig. 5. Spectrele în U.V. ale fosfowolframului de nizatidină (a), nizatidinei (b) și acidului fosfowolframic (c), în soluție metanolică

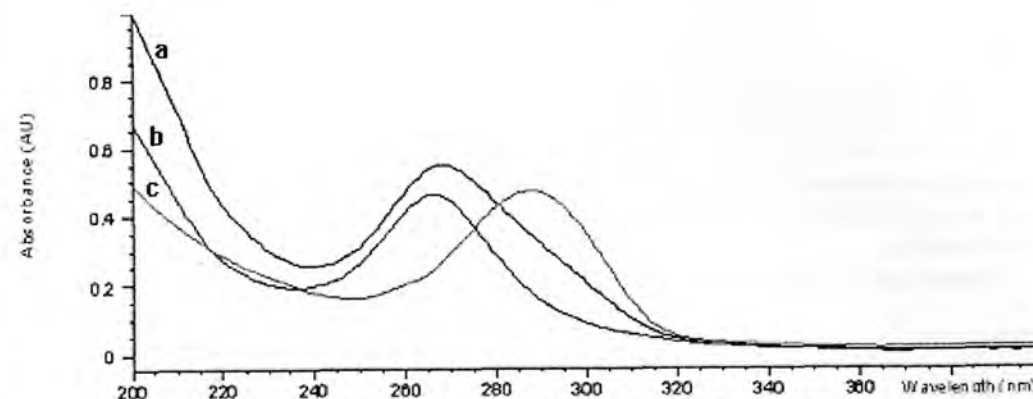


Fig. 6. Spectrele în U.V. ale fosfowolframului de famotidină (a), famotidinei (c) și acidului fosfowolframic (b), în soluție metanolică

TABELUL I

Maximele de absorbție pentru complexii sintetizați

Nr. crt.	Compus	$\lambda_{1\max}$	$\lambda_{2\max}$
1.	Fosfowolframul de ranitidină	266 nm	323 nm
2.	Fosfowolframul de nizatidină	239 nm	325 nm
3.	Fosfowolframul de famotidină	268 nm	-
4.	Ranitidină clorhidrat	229 nm	325 nm
5.	Nizatidină	239 nm	325 nm
6.	Famotidină	287 nm	-
7.	Acid fosfowolframic	266 nm	-

Analiza comparativă a spectrelor de absorbție în U.V. arată că în spectrul complexelor se regăsesc maximele de absorbție ale reactivilor, ușor deplasate.

Absorbanța specifică, solubilitatea și punctul de topire

• Pentru determinarea absorbției specifice ($A_{1\%}^{1\text{cm}}$) au fost preparate serii de soluții apoase de concentrații diferite din fiecare complex sintetizat pentru care au fost determinate experimental maximele de

absorbție și valoarea absorbției la lungimea de undă caracteristică.

Absorbanța specifică a fost calculată cu

$$\text{ajutorul relației: } A_{1\%}^{1\text{cm}} = \frac{A}{C_{\text{etalon}}}$$

unde: $A_{1\%}^{1\text{cm}}$ = absorbanta specifică; A

= absorbanta determinată experimental; C_{etalon} = concentrația soluției etalon în g/100 mL.

• În scopul determinării solubilității în

TABELUL II

Absorbanța specifică, solubilitatea și punctul de topire pentru complexii sintetizați

Complex	$A_{1\%}^{1\text{cm}}$ (soluții apoase)	S (g/L)	Punctul de topire
Fosfowolfram de ranitidină	34,28 ($\lambda = 317$ nm)	$8,6466 \cdot 10^{-2}$	> 350°C cu descompunere
Fosfowolfram de nizatidină	109,74 ($\lambda = 248$ nm)	$6,1317 \cdot 10^{-2}$	> 350°C cu descompunere
Fosfowolfram de famotidină	125,36 ($\lambda = 254$ nm)	$2,7332 \cdot 10^{-1}$	> 350°C cu descompunere

apă, s-au preparat soluții apoase saturate de compus greu solubil în baloane cotate de 25 mL. Se păstrează balonul cu soluția la 25°C timp de o oră, agitând din timp în timp; se filtrează prin hârtie de filtru cantitativă și se măsoară absorbânțele obținute față de apă distilată la lungimea de undă caracteristică.

Solubilitatea s-a calculat cu ajutorul relației: $S = \frac{10 \cdot A}{A_{1\%}^{1\text{cm}}}$

unde: S = solubilitatea (g/L); A = absorbânța determinată experimental; $A_{1\%}^{1\text{cm}}$ = absorbânța specifică.

• Punctul de topire a fost determinat folosind un dispozitiv tip MEL - TEMP II.

Rezultatele obținute sunt redată în tabelul II.

BIBLIOGRAFIE

1. Bahbouh MS, Salem AA, Issa YM. Spectrophotometric and conductimetric determination of dipyrindamole in pure and dosage forms using chromotrope 2B and phosphotungstic acid. *Mikrochim Acta* 1998; 128 (1-2): 57 - 63.
2. Narinesingh D, Stoute VA, Davis G, Persad D, Ngo TT. Improved spectrophotometric determination of lactose in milk using flow-injection analysis. *Anal Chim Acta* 1992; 258 (1): 141-149.
3. Muralikrishna U, Murty JA. Spectrophotometric determination of vanadium in steel samples through the formation of heteropoly - acid. *Chem Anal (Warsaw)* 1993; 38 (3): 379-383.
4. Muralikrishna U, Rao SPRRN, Murty JA. Reagent for photometric determination of molybdenum (V). *J Inst Chem (India)* 1992; 64 (4): 165.
5. Scott S, Behrman EJ. Simple colorimetric assay for L-dopa in presence of tyrosine using tungstophosphoric acid reagent. *Anal Lett* 1988; 21 (2): 183-191.
6. Ramappa PG, Gowda HS, Nayak AN. Tungstophosphoric acid as a new reagent for the spectrophotometric determination of phenothiazines. *Microchem J* 1983; 28 (4): 586-594.

CONCLUZII

Au fost sintetizați complexii greu solubili ai acidului fosfowolframic cu famotidina, nizatidina și ranitidina ce au fost caracterizați prin realizarea spectrelor în I.R., U.V., determinarea absorbânței specifice, a solubilității în apă și a punctelor de topire.

Complexii obținuți și-au găsit aplicații practice în determinarea cantitativă spectrofotometrică a compușilor studiați sau utilizați la construcția de electrozi membrană selectivi în scopul realizării de noi metode electrochimice de analiză.

Fiecare metodă elaborată a fost validată și aplicată în determinări cantitative ale substanțelor farmaceutice studiate din produse farmaceutice.

DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ ÎN VIZIBIL A NIMESULIDULUI

Andrei Claudia Perju¹, Mariana Mândrescu¹, A.F. Șpac², V. Dorneanu¹

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Farmacie

1 Disciplina de Chimie analitică

Facultatea de Bioinginerie Medicală

2 Disciplina de Chimie

NIMESULIDE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION IN VISIBLE (Abstract): Nimesulide is a nonsteroidal antiinflammatory (NSAID) drug whose mechanism of action is characterized by selective inhibition of cyclooxygenase-2. Nimesulide have analgesic and antipyretic properties. **Materials and method:** For nimesulide analysis we developed a spectrophotometric method based on reduction of the nitro group of nimesulide by zinc and hydrochloric acid followed by diazotization and coupling with thymol (5-methyl-2-(1-methylethyl) phenol) in ammonia medium to form a stable chromophore which absorbs at 476 nm. There were established the practical working conditions. The developed method was validated. **Results:** The method showed a good linearity in the range of 5 - 40 µg / sample (the correlation coefficient $r = 0.9990$). The detection limit (LD) was 0.99 µg/sample and the quantification limit (LQ) was 3.32 µg/sample. There were established the system precision (RSD = 1.70%), the precision (RSD < 2.2%) and the accuracy (recovery in the range 97.66 - 102.69% with a mean recovery of 99.81%) of the method. **Conclusions:** A new method for nimesulide spectrophotometric quantification in visible has been developed. **Key words:** NIMESULIDE, SPECTROPHOTOMETRIC, VALIDATION

Nimesulidul (2-fenoxi-4-nitro-metan sulfonanilida) este o structură nouă cu efect antiinflamator, antipiretic, analgezic. Față de alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), se deosebește prin structura sa chimică și, mai ales, prin inhibarea selectivă a ciclooxigenazei-2 (COX-2). Este indicat în tratamentul inflamațiilor articulare, în tratamentul bolilor reumatice, în procesele inflamatorii ale țesuturilor moi, în dureri și inflamații postoperatorii și post-traumatice, pentru scăderea febrei și pentru atenuarea durerilor cauzate de inflamația acută a căilor respiratorii superioare, a cavității bucale, a tractului urogenital și a durerilor menstruale. Este disponibil comercial într-o mare varietate de forme farmaceutice: tablete,

supozitoare, pudre hidro-solubile, geluri etc.

În literatura de specialitate există numeroase studii referitoare la determinarea spectrofotometrică a nimesulidului (1,2,3). În lucrarea de față ne-am propus punerea la punct și validarea unei metode spectrofotometrice de determinare a nimesulidului în vizibil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prin reducerea grupării nitro din poziția 4 a nimesulidului ($\text{Zn} + \text{HCl}$) se obține amina corespunzătoare (2-fenoxi-4-amino-metan sulfonanilida) care, prin diazotare ($\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$) urmată de cuplarea în mediu amoniacal cu timol, formează un com-

pus colorat în galben portocaliu cu maximul de absorbție la 476 nm.

Reactivi și aparatură

- Soluție stoc nimesulid 1 mg/ml (o cantitate de 25 mg nimesulid, substanță etalon, se aduce cantitativ într-un balon cotat de 25 ml cu o soluție de hidroxid de sodiu 2 N);

- Soluția de lucru nimesulid (0,05 mg/ml) se obține din soluția stoc prin diluare de 20 ori cu apă distilată;

- Zinc metalic (pa);

- Soluție acid clorhidric 2 N;

- Soluție nitrit de sodiu 0,25%;

- Soluție timol 0,1% în amoniac 25%;

- Spectrofotometru UV-VIS Agilent Technologies.

Mod de lucru

La un volum de 1 ml soluție de lucru nimesulid se adaugă 1 ml acid clorhidric 2N și 0,3 g zinc metalic. Amestecul se menține pe baie de apă la 70°C timp de 15 minute. După răcire, soluția este adusă cantitativ într-o eprubetă gradată, zincul rămas se spală de trei ori cu câte 0,5 ml apă (soluția de spălare fiind adăugată în eprubeta gradată până la volumul de 3,5 ml). Se adaugă un volum de 0,5 ml nitrit de sodiu și, după 5 minute, se adaugă 1 ml soluție timol. Se lasă în repaus timp de 30 minute după care soluția astfel obținută este anali-

zată prin spectrofotometrie în UV - VIS.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru validarea metodei de determinare a nimesulidului prin spectrofotometrie în vizibil ne-am propus urmărirea următorilor parametri: stabilirea lungimii de undă optime de detecție, determinarea liniarității, a limitei de detecție, a limitei de cuantificare, a preciziei (precizia sistemului și precizia metodei) și a exactității.

Determinarea lungimii de undă de detecție (4,5,6,7)

Din analiza spectrului de absorbție al produsului de reacție se constată faptul că acesta prezintă un maxim de absorbție la lungimea de undă de 476 nm (fig. 1).

Coefficienții de absorbtivitate specifici pentru soluția de nimesulid în mediu de hidroxid de sodiu și, respectiv, pentru produsul de reacție, în aceleași condiții, sunt:

$$A_{1\text{cm},394\text{nm}}^{1\%} = 481, \text{ respectiv } A_{1\text{cm},476\text{nm}}^{1\%} = 985.$$

Determinarea liniarității (4,5,6,7)

Pentru determinarea liniarității metodei au fost preparate soluții de nimesulid (prin diluarea corespunzătoare a soluției de lucru cu apă) în domeniul de concentrație 5 - 40 μg/ml. Un volum de 1 ml din soluțiile astfel obținute a fost prelucrat conform modului de lucru descris mai sus. După obținerea

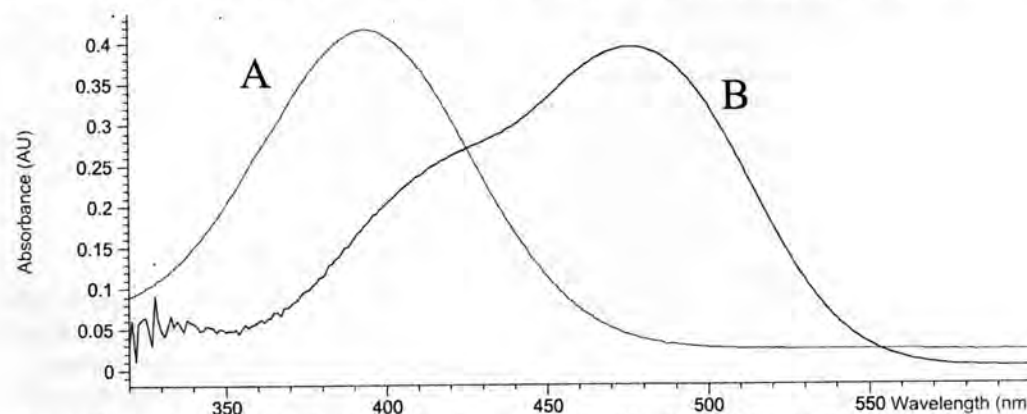


Fig. 1. Spectrul de absorbție în ultraviolet al nimesulidului (A; $\lambda_{\text{max}}=393$ nm; 0,04 mg/probă) și al produsului de cuplare (B; $\lambda_{\text{max}}=476$ nm; 0,020 mg/probă)

TABELUL I
Determinarea liniarității metodei

Conc. μg/probă	Absorbanța				
	I	II	III	IV	Media
5	0,05790	0,06712	0,07648	0,08640	0,057726
10	0,14811	0,14758	0,17870	0,18964	0,143754
15	0,24660	0,23949	0,27629	0,29379	0,235460
20	0,28592	0,32651	0,39395	0,38589	0,311620
25	0,42795	0,44817	0,47782	0,49898	0,415734
30	0,48578	0,52584	0,58942	0,60908	0,494552
35	0,62365	0,63039	0,69035	0,68615	0,605739
40	0,68514	0,72003	0,79605	0,82361	0,705130

TABELUL II
Evaluarea statistică a liniarității

Coef. de corelație (r)	0,9994
Coef. de corelație (r^2)	0,9997
Eroare standard	0,006445
Intercept	-0,030838
Panta	0,0195911

compusului final, se măsoară absorbanta fiecărei probe față de un martor obținut în aceleași condiții, la lungimea de undă de 476 nm. Prelucrarea datelor prin regresie matematică conduce la obținerea dreptei de calibrare. Datele obținute sunt evaluate statistic (tab. I și II).

Ecuția dreptei de calibrare, calculată prin regresie matematică, este:

$$\text{Absorbanță} = 0,0195911964285714 \times \text{Concentrația} - 0,0308384821428569$$

După evaluarea statistică a liniarității metodei s-au calculat limitele de detecție (LD) și de cuantificare (LC) utilizând formulele (1) și (2) (4,5,6,7):

$$LD = \frac{3 \times SE}{\text{Panta}} = \frac{3 \times 0,00644514783519815}{0,0195911964285714} = 0,99 \mu\text{g/ml} \quad (1)$$

$$LQ = \frac{10 \times SE}{\text{Panta}} = \frac{10 \times 0,00644514783519815}{0,0195911964285714} = 3,32 \mu\text{g/ml} \quad (2)$$

unde SE este eroarea standard a dreptei de regresie.

Determinarea preciziei

Precizia reprezintă gradul de performanță al operațiilor, gradul de perfecțiune a instrumentelor și a metodelor utilizate pentru a obține un rezultat.

Pentru determinarea preciziei s-au determinat precizia sistemului și precizia meto-

TABELUL III
Precizia sistemului

Nr.det.	Absorbanță	Date statistice
1	0,31827	Medie = 0,3262% SD = 0,005556 RSD = 1,7028 %
2	0,32684	
3	0,32592	
4	0,32651	
5	0,33395	

dei de determinare a nimesulidului (4,5,6,7).

Precizia sistemului

Pentru a evalua precizia sistemului s-au efectuat un număr de cinci determinări pentru aceeași probă, în aceleași condiții experimentale, calculându-se deviația standard relativă (tab. III).

Conform datelor obținute în urma prelucrării statistice, deviația standard relativă (RSD) are valoarea 1,7028%, valoarea ce demonstrează precizia sistemului.

Precizia metodei

Pentru determinarea preciziei metodei de lucru, au fost analizate probe într-un domeniu de concentrație de $\pm 25\%$ față de concentrația de interes ce are valoarea de 20 μg/probă. Pentru fiecare valoare a concentrației au fost efectuate un număr de trei determinări. Din valorile experimentale ale absorbantei măsurate se calculează concentrația probei utilizând ecuația dreptei de regresie. Precizia se exprimă prin deviația standard relativă (RSD) a valorilor obținute. Au fost efectuate două seturi de determinări, în zile diferite, pentru a evalua și repetabilitatea determinărilor (tab. IV și V).

Intervalul de încredere pentru fiecare valoare individuală calculat utilizând for-

TABELUL IV
Precizia metodei, setul 1

Nr. crt.	Conc. teoretică (µg/probă)	Absorbanță	Conc. calculată (µg/probă)	%	Date statistice
1	15	0,23584	15,13807	100,92050	Medie = 101,3% SD = 2,2258 RSD = 2,1978%
2		0,24660	15,72322	104,82150	
3		0,23949	15,33656	102,24380	
4	20	0,31684	19,54301	97,71506	
5		0,32592	20,03680	100,18400	
6		0,32651	20,06889	100,34440	
7	25	0,41407	24,83057	99,32230	
8		0,43444	25,93834	103,75330	
9		0,42795	25,58540	102,34160	

TABELUL V
Precizia metodei, setul 2

Nr. crt.	Conc. teoretică (µg/probă)	Absorbanță	Conc. calculată (µg/probă)	%	Date statistice
1	15	0,24562	15,66993	104,46620	Medie = 101,8% SD = 1,8240 RSD = 1,7913%
2		0,23662	15,18049	101,20330	
3		0,24256	15,50352	103,35680	
4	20	0,32184	19,81492	99,07461	
5		0,33125	20,32666	101,63330	
6		0,32253	19,85245	99,26223	
7	25	0,42407	25,37440	101,49760	
8		0,43236	25,82522	103,30090	
9		0,42865	25,62346	102,49390	

mula (3) (precizie P=95% și 8 grade de libertate - t=2,31) este 96,13 - 108,02%.

$$\bar{x} - (t \cdot SD) < \mu < \bar{x} + (t \cdot SD) \quad (3)$$

Intervalul de încredere pentru fiecare valoare individuală calculat utilizând formula (3) (precizie P = 95% și 8 grade de libertate - t = 2,31) este 97,61 - 106,04%.

Atât pentru fiecare set de date separat (Setul I - RSD = 2,1978%, Setul II - RSD = 1,7913), cât și pentru ambele seturi de date luate împreună (RSD = 2,0355), deviația standard relativă (RSD) are o valoare în jur de 2%, dar apropiată de precizia sistemului pentru care RSD = 1,7028%. Aceste valori demonstrează faptul că metoda de analiză propusă este precisă.

Exactitatea metodei

Exactitatea (acuratețea) metodei reprezintă gradul de asemănare a rezultatelor obținute cu valoarea adevărată. Acuratețea

se referă la calitatea unui rezultat și este distinctivă de precizie, care se referă la calitatea unei operații prin care se obține acel rezultat (4,5,6,7).

Pentru evaluarea exactității metodei au fost analizate probe într-un domeniu de concentrație de $\pm 25\%$ față de concentrația de interes. Pentru fiecare valoare a concentrației au fost efectuate un număr de trei determinări. Din valorile experimentale ale absorbției măsurate se calculează concentrația probei utilizând ecuația dreptei de regresie). Exactitatea metodei se exprimă prin procentul de regăsire a cantității de substanță luate în studiu (tab. VI).

Analizând datele din tabelul VI, se observă că pe domeniul de concentrație studiat (15 - 25 µg/probă), regăsirea medie este de 99,81% (minim 97,66% și maxim 102,69%). Aceste valori demonstrează faptul că metoda de analiză propusă este exactă.

TABELUL VI
Exactitatea metodei de analiză

Nr. crt.	Conc. teoretică (µg/probă)	Absorbanță	Conc. calculată (µg/probă)	Regăsire (%)	Date statistice
1	15	0,2315	14,90205	99,34701	Medie = 99,81% Min = 97,66% Max = 102,69%
2		0,23584	15,13807	100,9205	
3		0,23187	14,92217	99,48115	
4	20	0,31827	19,62078	98,10389	
5		0,31664	19,53214	97,66068	
6		0,3224	19,84538	99,22688	
7	25	0,41407	24,83057	99,3223	
8		0,42444	25,39452	101,5781	
9		0,42956	25,67295	102,6918	

CONCLUZII

A fost pusă la punct o metodă de determinare spectrofotometrică în vizibil a nimesulidului, după reducere cu zinc metalic în prezență de acid clorhidric, la cald, diazotare cu nitrit de sodiu în mediu acid și cuplare cu timol în mediu amoniacal, obținându-se un compus ce prezintă un maxim de absorbție la 476 nm.

În urma reacției cu timolul, sensibilitatea determinării nimesulidului crește de aproximativ două ori comparativ cu determinarea nimesulidului în mediu alcalin.

Metoda de analiză a fost validată, stabilindu-se lungimea de undă optimă de detecție (476 nm), linearitatea metodei (pe do-

meniul 5 - 40 µg/probă, coeficientul de regresie $r = 0,9994$), limita de detecție (0,99 µg/probă), limita de cuantificare (3,32 µg/probă), precizia sistemului (RSD = 1,7028%), precizia metodei (RSD = 2,0355%) și exactitatea metodei (regăsire medie = 99,81%).

În ceea ce privește sensibilitatea metodei, aceasta este sensibil îmbunătățită, fapt dovedit prin valorile absorbției specifice (984,875 pentru produsul de reacție - $\lambda_{\max} = 476$ nm - față de 480,875 pentru nimesulid - $\lambda_{\max} = 394$ nm).

În concluzie, metoda de analiză propusă este liniară, precisă și exactă, putând fi aplicată la determinarea nimesulidului din diverse tipuri de probe.

BIBLIOGRAFIE

1. Nageswara RR, Meena S, Raghuram RA. An overview of the recent developments in analytical methodologies for determination of COX-2 inhibitors in bulk drugs, pharmaceuticals and biological matrices. *J Pharm Biomed Analysis* 2005; 39: 349-363.
2. Mrinalini D, Madgulkar A, Juvala D, Awate B, Zambre A. Simultaneous spectrophotometric estimation of nimesulide and chlorzoxazone in tablet dosage form. *Indian Drugs* 2001; 38: 576-579.
3. Nagaraja P, Zathirajan HS, Arunkumar HR, Vasantha RA. Novel coupling reagents for the sensitive spectrophotometric determination of nimesulide in pharmaceutical preparations. *J Pharm Biomed Analysis* 2002; 29: 277-282.
4. Roman L, Bojiță M, Săndulescu R. *Validarea metodelor de analiză și control*. București: Ed. Medicală, 1998.
5. *** US EPA. *Guidance for methods development and methods validation for the Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) Program*. Washington, 1995.
6. Green JM. A practical guide to analytical method validation. *Anal Chem News & Features* 1996; 305A/309A.
7. Yuwono M, Indryanto G. Validation of chromatographic method of analysis. In: Brittain HG editor. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. Academic Press, Elsevier, 2005.

TEHNOLOGIA ERGONOMICĂ. STUDIU DE DESIGN

I. Apostol¹, O. Ciobanu²

Universitatea de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași

Facultatea de Bioinginerie medicală

1. Disciplina Medicină Fizică, Recuperare și Performanță umană

2. Disciplina Design protetic

ERGONOMIC TECHNOLOGY. DESIGN STUDY (Abstract): The paper deals with domains and technological developments and related supports that enhance the rehabilitation process. Ergonomic Technology, Rehabilitation Engineering, Accessibility and Assistive technology are factors involved in promoting a greater independence for people with disabilities by designing and developing new devices with improved design and functionality. Results of a device design study for people with disabilities are presented. **Key words:** ERGONOMICS, TECHNOLOGY, DISABILITY, REHABILITATION

Conform Asociației Internaționale de Ergonomie (AIE), Ergonomia este disciplina care se ocupă cu studiul relațiilor dintre oameni și celelalte componente ale unui sistem sociotehnic. Scopul ergonomiei este de a aplica teoria, principiile, datele și metodele de proiectare în vederea optimizării bunăstării oamenilor și a performanțelor întregului sistem (1, 2).

Ergonomia ca profesie contribuie la evaluarea și proiectarea sarcinilor, activităților, produselor, mediului și a sistemelor cu scopul de a le face compatibile cu nevoile, abilitatea și limitele oamenilor.

În cadrul acestei discipline sunt domenii de specializare care se referă la competențe aprofundate legate de atribute umane specifice sau la caracteristici ale interacțiunii umane.

Științele care crează baza științifică a ergonomiei se împart în trei categorii:

Științe bio-psiho-medicale: ecologia biologică, fiziologia și psihologia muncii, antropologia biomecanică, medicina muncii cu igiena și toxicologia industrială, ciber-

netica biologică.

Științe tehnico-economice: știința conducerii și organizării producției, ingineria industrială, știința și tehnica construcțiilor, a utilajelor și a mașinilor, cibernetica tehnică, studiul muncii, tehnica securității muncii etc.

Științe sociale: sociologia muncii, economia muncii industriale, etica și politica muncii, estetica industrială, pedagogia muncii, legislația muncii.

Baza științifică permite și definirea domeniilor de specializare. Domeniile de specializare sunt clasificate în modul următor:

- Ergonomie fizică, referitoare activitățile fizice și legate de anatomia omului, antropometrie, caracteristici fiziologice și biomecanice;

- Ergonomie cognitivă, referitoare la procese mentale ca percepția, memoria, raționamentul, reacțiile locomotorii etc.;

- Ergonomie organizațională sau managerială, referitoare la optimizarea sistemelor sociotehnice, a structurii organizaționale ale acestora, a politicilor și a relațiilor.

Față de această clasificare abordăm în lucrarea de față locul funcției de optimizare a mijloacelor de muncă și a activităților. Activitățile din domeniul ergonomiei duc în final la evaluarea și proiectarea unor produse, activități, mijloace și sisteme optimizate în așa fel încât să se asigure o potrivire cu performanțele dar și cu limitele oamenilor angrenați în activitățile cercetate. Optimizarea ergonomică a produselor și a activităților are ca efect imediat creșterea productivității muncii și reducerea disconfortului și a oboselii utilizatorilor. Această parte a ergonomiei, inclusă în Ergonomia fizică, se poate defini ca fiind Tehnologia ergonomică. Tehnologia ergonomică se aplică atât în cazul persoanelor sănătoase cât și în cazul persoanelor în vârstă sau cu handicap. Din compararea unor domenii cu obiective apropiate se remarcă faptul că Tehnologia ergonomică se suprapune ca obiective cu alte domenii: Accesibilitatea, Ingineria recuperării și Tehnologia asistivă.

Accesibilitatea este un termen general folosit în descrierea gradului în care un sistem sau dispozitiv este folosit de câți mai mulți oameni, fără modificări. Accesibilitatea se referă și la persoanele cu handicap și la modul în care aceștia folosesc dispozitivele (3,4).

Ingineria reabilitării este aplicarea științei și a tehnologiei pentru ameliorarea disfuncțiilor persoanelor cu handicap. Cu această definiție, orice dispozitiv, tehnică sau concept folosite în reabilitare cade în incidența ingineriei reabilitării (5). După Robinson (6), ingineria reabilitării include: dispozitive ajutătoare; dispozitive de creștere a sensibilității senzoriale; dispozitive de stimulare funcțională electrică; orteze și proteze; traductori; prelucrarea semnalului bioelectric; robotică; analiza staticii și dinamicii mersului; analiză biomecanică; biomateriale; sisteme de control (bio-feedback); ergonomie; performanță

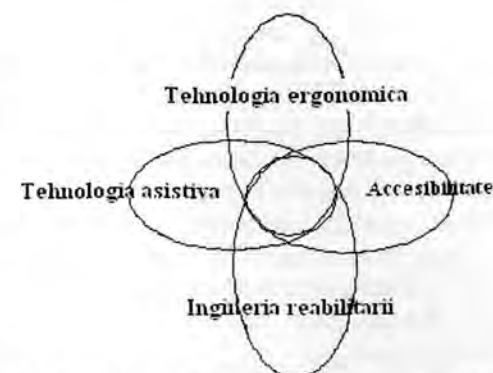


Fig. 1. Tehnologia ergonomică și conexiunile cu Tehnologia asistivă, Accesibilitatea și Ingineria reabilitării

umană și estimare funcțională.

Tehnologia asistivă se referă la atât la tehnologia utilizată în crearea de dispozitive de tip ajutător, adaptiv și de reabilitare cât și la activitățile de selectare, amplasare, utilizare și asistență tehnică (7,8).

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea de față abordează tehnologiile de reabilitare destinate persoanelor cu handicap, comune mai multor domenii. Între Tehnologia ergonomică, Ingineria reabilitării, Accesibilitate și Tehnologia asistivă a se poate stabili conexiuni de forma prezentată în fig. 1.

Legislația europeană sprijină aceste tehnologii destinate în principal persoanelor cu handicap prin intermediul unui ghid de standarde ISO/IEC Guide 71 (Organizația internațională de standardizare și Comisia internațională de electrotehnică) referitor la principalele direcții de standardizare destinate nevoilor persoanelor în vârstă sau cu handicap (9).

În România, Legea 343 din 2004 se referă la protecția specială și încadrarea în muncă a persoanelor cu handicap. Noi legi sunt în pregătire pentru racordarea legislației naționale la legislația europeană.

În lucrarea de față, tehnologiile destinate persoanelor în vârstă sau persoanelor cu

handicap sunt privite prin prisma ergonomiei. Tehnologia ergonomică cât și celelalte domenii prezentate în figura 1 promovează creșterea gradului de libertate sau de independență a persoanelor cu handicap făcând posibilă efectuarea unor activități care nu se puteau executa anterior sau se executau cu mari dificultăți.

Abordarea concertată a acestor tehnologii destinate persoanelor cu handicap conduce la reabilitarea acestora și reintegrarea în viața socială.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Studentii și cadre didactice de la UMF Iași implicați în studierea ergonomiei au abordat unele probleme legate concepția unor dispozitive ajutoare din sfera Tehnologiei ergonomice, care să permită persoanelor cu handicap locomotor efectuarea unor mișcări care să le crească gradul de independență. În acest scop au fost studiate câteva soluții de scaune cu dispozitive de ridicare extrem de utile persoanelor cu handicap fizic (10,11) și apoi au fost concepute mai multe proiecte originale de dispozitive.

În figura 2 este prezentată schițat o concepție originală de scaun cu dispozitiv de ridicare manuală care permite persoanelor cu un anumit grad de handicap locomotor să se ridice de pe un scaun prin manevrarea unei roți cu un efort minim. Scaunul are ca principale componente: suprafața de așezare 1, spătarul 2, mecanismul cu melc

și roată melcată 3 și roata de reglare a înălțimii și de sprijin lateral 4. Reglarea înălțimii scaunului se face cu ajutorul unei roți asemănătoare roților de bicicletă, care are și rolul de bară de sprijin. Roata permite o amplificare foarte mare a forței utilizatorului putând fi manevrată de persoane în vârstă sau cu handicap și asigură ridicarea scaunului cu tot cu utilizator în vederea începerii mersului. În figura 2 nu au fost prezentate toate detaliile constructive și funcționale, acestea constituind un drept de copyright al autorilor acestui articol.

Raportând acest proiect de dispozitiv la domeniul Tehnologiei ergonomice se poate observa faptul că proiectarea constituie factorul majoritar între activitățile domeniului. Acest lucru se poate observa și din parcurgerea literaturii de specialitate (12, 13,14,15).

Tehnologia ergonomică interferează cu Accesibilitatea universală, Proiectarea universală (Universal design), Proiectarea fără bariere (Barrier free design), Proiectarea accesibilă (Accessible design), Proiectarea inclusivă (Inclusive design) sau cu Proiectarea transgenerațională (Transgenerational design), termeni care se referă în mare la conceperea și realizarea unor mijloace de foarte largă folosință și ușor de folosit, necesare atât persoanelor sănătoase cât și persoanelor cu handicap.

CONCLUZII

Tehnologia ergonomică este cea parte a Ergonomiei care se ocupă cu conceperea și dezvoltarea de dispozitive și sisteme accesibile unor grupuri largi de oameni dar mai ales pentru persoanele în vârstă sau cu handicap. Din studiul funcționalităților dispozitivului pentru persoanele cu handicap prezentat în figura 2 se observă că acestea se apropie atât de obiectivele Ergonomiei cât și de obiectivele Ingineriei reabilitării, Accesibilității și Tehnologiei asistive prin următoarele caracteristici:

- flexibilitate în utilizare (se pot face diverse reglaje);
- simplu și intuitiv;
- informații inteligibile;
- toleranță la erori;
- efort fizic minim;
- mărime și spațiu suficient de abordare

și utilizare (spațiu necesar persoanelor cu handicap).

Abordarea concertată a tehnologiilor destinate persoanelor cu deficiențe oferă o șansă reală de accelerare a reintegrării socio-profesionale a acestora cu consecințe benefice economice și bio-psiho-sociale.

BIBLIOGRAFIE

1. Scott PA, Charteris J, RS. *Global Ergonomics*, Elsevier, 1998.
2. Norman D. *The Psychology of Everyday Things*. New York: Basic Books, 1998.
3. Fisk AD, Rogers WA, Charness N, Czaja SJ, Sharit J. *Designing for Older Adults: Principles and Creative Human Factors Approaches*. London: CRC Press, UK, 2004.
4. Keates S, Clarkson PJ. Combining utility, usability and accessibility methods for universal access. *Proceedings of Workshop on Universal Design ACM CHI*, Seattle, 2001; 148-154.
5. Reswick J. What is rehabilitation engineering? In: El Pan I editor. *Annual Review of Rehabilitation*, vol 2. New York: Springer-Verlag, 1982.
6. Robinson CJ. Rehabilitation engineering: An editorial. *IEEE Trans-Rehabil Eng* 1993; 1 (1): 2042-2043.
7. Fitzmaurice G, Ishii H, Buxton W. Laying the foundations for graspable user interfaces. *Proceedings of the CHI '95 Conference on Human Factors in Computing Systems*. New York: ACM Press, 1995, 442-449.
8. Ishii H, Ullmer B. Tangible bits: towards seamless interfaces between people, bits and atoms. *Proceedings of CHI'97 Conference on Human Factors in Computing Systems*. New York: ACM Press, 1997, 234-241.
9. *** ISO/IEC 71 Ghid european pentru standardizare destinat nevoilor persoanelor în vârstă sau cu handicap, 2005.
10. *** JP10304946. brevet de invenție Japonia.
11. *** US5806920. brevet de invenție SUA.
12. Newell AF, Gregor P. User sensitive inclusive design. *Proceedings of JIM 2001 Interaction Homme/Machine & Assistance*. France, 2001, 18-20.
13. Nielsen J. *Usability Engineering*. London: Academic Press, 1993.
14. Nilsson M, Johansson S, Håkansson M. Nostalgia: an evocative tangible interface for elderly users. *CHI '03 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems*. Ft. Lauderdale: ACM Press, 2003, 964-965.
15. Sidney WA, Dekker AI, James M. How can ergonomics influence design? *Moving from Research Findings to Future Systems* 2004; 47 (15): 18-23.

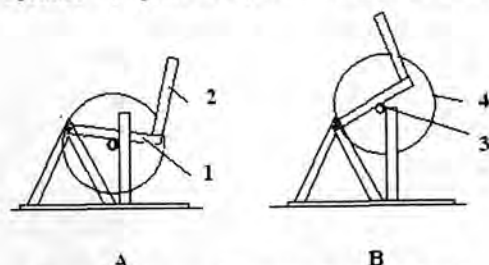


Fig. 2. Scaun cu dispozitiv de ridicare: în poziție normală A și ridicată B; 1-suprafață de așezare, 2- spătar, 3- mecanism șurub-roată melcată, 4- roată de reglare

PRELUCRAREA PRELIMINARĂ A SURSELOR COLAGENICE ÎN VEDEREA EXTRACȚIEI COLAGENULUI MINIMAL DENATURAT

S.S. Maier, Vasilica Maier, Ingrid Bucîșcanu, Melinda Pruneanu

Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iași

Facultatea de Textile - Pielărie

Catedra de Tehnologia chimică a produselor din piele

PREPROCESSING OF COLLAGENOUS SOURCES WITH THE AIM OF EXTRACTING MINIMALLY DENATURATED COLLAGEN (Abstract): Biomedical applications of collagen are conditioned by its use in a state very close to the native state, as it concerns conformation and reactivity. Minimal denaturation implies that both the collagen structure and the side aminoacidic groups are kept intact. The bulk of alterations take place in phases preceding the extraction itself. **Material and method:** The authors have established an optimal protocol for preprocessing of young bovine hides, *i.e.* to obtain a maximum solubilisation yield when a standard proteases-based solubilisation technique was applied. **Results:** The sequence: unhairing - loosening - cleaning - labilisation of corium tissue was taken in account. The effect of the treating composition upon the deamination degree of the extracted collagen was determined through a binary gradient HPLC technique, on a ProPac WCX-10 analytical column. The optimal range of loosening - cleaning recipe components was found to be between 18 ... 27 % dithiotreitol (DDT), 12 ... 20 % N-ethyl-acetamide (NEM) and 30 ... 53 % iodide-acetamide (IDAM). **Key words:** COLLAGEN, CORIUM SOURCE, MINIMAL DENATURATION, OPTIMAL EXTRACTION PRETREATMENT, BINARY GRADIENT HPLC

Cu puține excepții, collagenul destinat aplicațiilor bio-medicale este de tip fibrilar și se obține pornind de la surse naturale, respectiv, într-o ordine descrescătoare a frecvenței: derm, tendoane și cartilagii, oase, corne. În mod sporadic se pornește de la cordon ombilical, placenta, corpul unor nevertebrate (moluște, viermi și celenterate). Alegerea sursei colagenice este dictată de aplicațiile vizate, dar și de exigențele impuse tehnicii de extracție, prin prisma purității și a polidispersității proprietăților fizico-chimice ce pot fi atinse. Aparent, sursa favorită este tendonul. Cu toate acestea, cel mai frecvent se pornește de la derm, dat fiind faptul că procesele de extracție pot fi mai corect dirijate asupra unui țesut cu o compactitate redusă, în care cinetica pro-

ceselor este rapidă și controlabilă în timpi utili, astfel încât, per ansamblu, randamentele de extracție sunt superioare.

Una dintre problemele dificil de surmontat în extragerea collagenului din piele este legată de izolarea țesutului dermic și de eliminarea din acesta a elementelor celulare și a speciilor biochimice nefibrilare. La nivel de laborator, extracția collagenului dermic se poate realiza integral prin tehnici enzimatică, recurgând la îndepărtarea structurilor epidermice prin tratare cu dispază (EC 3.4.24.4), urmată de labilizarea tisulară cu papaină (EC 3.4.22.2) și de destruc-turarea secundată de solubilizare în prezența pepsinei (EC 3.4.23.1) (1,2). Deși randamentele extracției sunt bune, iar purificarea facilă, o astfel de tehnică nu este fezabilă la

scară preparativă extinsă, ea implicând costuri ridicate și dotări speciale.

Forme colagenice apte utilizării în realizarea de biomateriale se pot obține și prin tehnici de solubilizare chimică. Se impune însă lucrul în condiții de control a gradului de denaturare, de alterare a reactivității și de afectare a capacității de agregare supra-moleculară ordonată. Altfel spus, collagenul extras trebuie să posede caracteristici cât mai apropiate de cele din starea nativă, ceea ce, la modul general, este echivalent cu denaturarea minimală a acestuia.

Prezenta lucrare argumentează o tehnică de pretratare a pielii în vederea pregătirii extragerii atelocollagenului, prin care natura și nivelul reactivității chimice a formei extrase sunt minimal afectate. În acest sens se studiază efectul recepturii tratamentului de îndepărtare a structurilor epidermice asupra gradului de deamidare a collagenului.

MATERIAL ȘI METODE

Etapă ce afectează în cea mai mare măsură grupările aminoacidice laterale ale collagenului dermic este aceea a pregătirii țesutului dermic în vederea extracției. Studiul comparativ evidențiază condițiile optime de conducere a acestei etape, prin raportare la caracteristicile collagenului acido-solubil extras conform tehnicii prezentate (3).

Îndepărtarea structurilor epidermice de pe eșantioane de piele de bovine tinere s-a realizat pornind de la următoarele ipoteze de lucru:

- utilizarea unui amestec ternar ce conține un reducător neionic, ditiotritolul, (DDT, CAS 3483-12-3) și doi agenți activi în blocarea grupărilor tiolice rezultate la scindarea punților disulfidice, respectiv N-etil-maleimida (NEM, CAS 128-53-0) și iod-acetamida (IDAM, CAS 144-48-9);

- tratarea eșantioanelor cu respectul amestec în condițiile unei umflări alcaline controlate a țesutului dermic, pentru

favorizarea solubilizării speciilor nefibrilare în soluție salină (6 % NaCl, pH 10);

- evaluarea gradului de deamidare a atelocollagenului ulterior extras prin scindare cu papaină, prin determinarea reducerii timpului de retenție a formei proteice pe o coloană schimbătoare de cationi ProPac WCX-10 (în condițiile HPLC cu gradient salin binar), comparativ cu timpul de retenție al collagenului acido-solubil post-tratat enzimatic în vederea scindării telopeptidelor.

Secvența tratamentelor aplicate pielii în vederea extragerii atelocollagenului minimal denaturat a fost următoarea: (1) rehidratarea controlată în mediu slab acid (pH 4,5); (2) labilizarea structurilor keratinice utilizând tioglicolat de amoniu (CAS 5421-46-5) în soluție 10 % (pH 9,8); (3) îndepărtarea structurilor epidermice utilizând amestecul ternar DTT- NEM - IDAM; în acest sens s-au efectuat 16 determinări, conform unui plan experimental cu factori correlați și restricționați la plajele de variație 5 ... 35% DTT, 5 ... 35% NEM, 30 ... 60% IDAM; tabelul I prezintă structura planului experimental și valorile măsurate ale răspunsului (reducerea timpului de retenție, principial determinat așa cum se ilustrează în figura 1); (4) solubilizarea țesutului dermic după o metodă adaptată pornind de la referința (2); (5) purificarea soluției de atelocollagen în două etape, respectiv prin salt-ing-out urmat de precipitare la pH izoelectric.

Atelocollagenul rezultat la finalul purificării s-a separat centrifugal și s-a resolubilizat în tampon fosfat, la pH 6,0. Probe de câte 10 μ l s-au injectat în coloana ProPac WCX-10 și s-au eluat sub un debit de 1 ml / min, în gradient liniar de fosfat de sodiu - clorură de sodiu, timp de 60 minute, crescând ponderea clorurii de sodiu între 2% și 80 %. Timpii de retenție s-au determinat măsurând absorbția la 210 nm, datorată grupării peptidice. Aceeași tehnică HPLC s-a

TABELUL I
Structura planului experimental cu factori corelați și restricționați, exprimați ca pseudocompnenți și rezultatele experimentale

Nr. crt.	Compoziția amestecului ternar			Întârzierea față de etalon (min.)
	% DTT	% NEM	% IDAM	
1.	20	5	45	12
2.	5	20	45	14
3.	20	20	30	11
4.	15	5	50	9
5.	5	15	50	15
6.	5	17,5	47,5	12
7.	17,5	5	47,5	7
8.	20	12,5	37,5	5
9.	12,5	20	37,5	8
10.	10	10	50	17
11.	13	13	44	14
12.	16,5	9	44,5	7
13.	9	16,5	44,5	11
14.	16,5	16,5	37	8
15.	14	9	47	9
16.	9	14	47	8

Notă: Valorile înscrise în ultima coloană a tabelului reprezintă media ajustată la cel mai apropiat întreg, obținută pentru câte cinci determinări experimentale

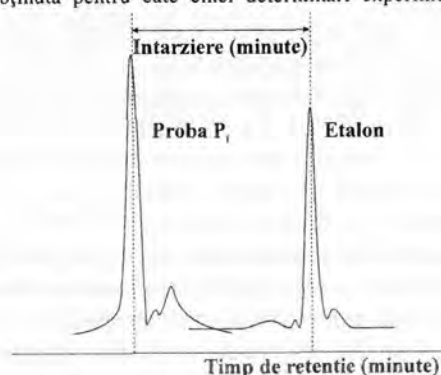


Fig. 1. Modul de determinare a reducerii timpului de retenție comparativ cu etalonul

aplicat și etalonului (atelocolagen obținut din collagen acido-solubil).

REZULTATE

Valorile reducerii timpilor de retenție pe coloana cu schimbător de cationi exprimă gradul de deamidare a atelocolagenului, ca urmare a agresivității tratamentelor preliminare solubilizării. Trecerea grupărilor asparaginil și glutaminil în funcții carboxilice conduce la sporirea caracterului

anionic al scleroproteinei, soldat cu scăderea valorii punctului izoelectric pe scala de pH, dar și cu reducerea posibilităților de implicare a formei proteice în reticulări mediate de către transglutaminaze. Aceste din urmă reticulări se dovedesc importante în generarea de geluri atelocolagenice utile în etapele de obținere a unor biomateriale ori vehiculanți ai speciilor biochimice / farmaceutice.

Prelucrarea statistico-matematică a datelor experimentale a condus la un model

TABELUL II
Valorile coeficienților modelului ajustat datelor experimentale

Nr. crt.	Coeficientul	Valoarea calculată
1.	a_1	1353,8
2.	a_2	2137,3
3.	a_3	8,4
4.	a_{12}	-8112,1
5.	a_{13}	-3308,6
6.	a_{23}	-5627,9
7.	a_{123}	10869,1
8.	b_{12}	-1523,7
9.	b_{13}	-1983,3
10.	b_{23}	-4726,2

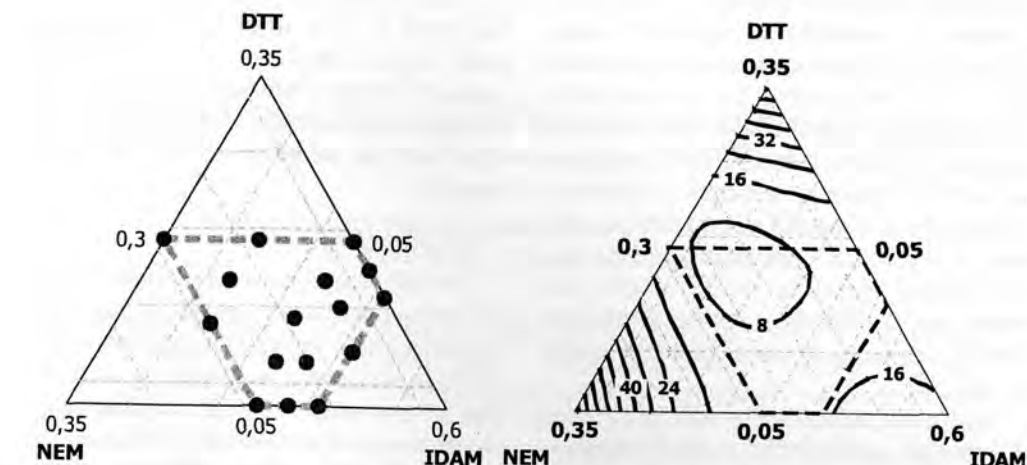


Fig. 2. Amplasarea punctelor experimentale

Fig. 3. Variația echivalentă a gradului de deamidare funcție de receptura pretratamentelor de „depărare”

polinomial de tipul:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_{12}x_1x_2 + a_{13}x_1x_3 + a_{23}x_2x_3 + a_{123}x_1x_2x_3 + b_{12}x_1x_2(x_1 - x_2) + b_{13}x_1x_3(x_1 - x_3) + b_{23}x_2x_3(x_2 - x_3),$$

în care cu x_i s-au notat ponderile celor trei compoenți ai amestecului (în ordinea din tabelul I), iar y reprezintă valoarea prezisă a „întârzierii” etalonului pe coloana

schimbătoare de cationi. Valorile coeficienților modelului sunt prezentate în tabelul II.

Reprezentarea grafică în coordonate ternare a modelului matematic obținut, pe o rețea specifică planului experimental adoptat (fig. 2), conduce la diagrama compoziție - proprietăți redată în figura 3.

DISCUȚII

Funcțiile asparaginil și glutaminil sunt

TABELUL III
Modul de lucru optimal la îndepărtarea structurilor epidermice de pe eșantioanele de piele de bovine tinere, ulterior supuse extragerii atelocolagenului minimal denaturat

Se aplică eșantioanelor de piele de bovine pretratate cu tioglicolat de amoniu		
Receptura	Procedura	Observații
- soluție NaCl cu densitatea de 1,015 g / ml, căreia i se ajustează pH-ul la 10,5 utilizând soluție 2 M NaOH; - amestec antepreparat conținând 25 % DDT, 20 % NEM, 55 % IDAM; procentele sunt raportate la masa umedă a probelor de piele;	- probele de piele se agită 30 minute în soluția salină cu pH alcalin; - se dozează 15 % amestec de reactivi, raportat la masa probelor de piele; - se agită energic, timp de 45 minute; - se înjumătățește volumul flotei și se adaugă alte 5 % amestec de reactivi; - se agită durate variabile, până la instalarea efectului dorit	- temperatura de lucru: 25°C, termostatat; - efectul de „depărare” se urmărește prin testarea „scartului” (desprinderea mecanică a epidermei și expulzarea echipamentului foliculilor piloși); - se continuă cu o „depărare” mecanică, prin rulara probei de piele cu „fața” spre interior; - la final probele de piele se clătesc abundent, cu apă, la 35°C
Probele de piele „depărate” se supun ultrasonării, în soluție tampon fosfat, la pH 6,0, în trei etape, timp de 10 minute / etapă, intercalat cu clătiri abundente.		

deosebit de sensibile la hidroliză atunci când pH-ul mediului apos iese din intervalul 2,5 ... 9,0. Menținerea lor pe structurile atelocolagenice impune un control sever al etapelor preliminare solubilizării colagenului dermic. Deoarece o rapidă și completă îndepărtare a structurilor epidermice, precum și o relaxare corespunzătoare a țesutului impun lucrul în mediu alcalin, lucrarea are ca obiectiv stabilirea condițiilor optime de lucru la atacul reductiv asupra keratinelor.

Utilizarea reducătorilor neionici prezintă avantajul posibilității reglării independente a pH-ului mediului apos de tratare, dar și dezavantajul necesității secundării acțiunii lor cu procese de blocare a tendinței de refacere a punților disulfidice. De aceea, receptura testată include agenți tiol-blocanți eficienți (NEM și IDAM). Acțiunea

conjugată a celor două tipuri de reactivi poate asigura timpi de „depărare” reduși, respectiv durate diminuate de ședere a pielii în mediu apos alcalin. Consecința directă este limitarea amplitudinii deamidării formei proteice.

CONCLUZII

Studiul de optimizare a recepturii, bazat pe modelul matematic empiric al proceselor de destrucție a keratinelor, a permis identificarea ponderilor în amestec a celor trei reactivi ce asigură condiții de minimă deamidare a atelocolagenului. Plaja optimă pentru amestecul ternar studiat se situează în intervalele de participatii de 18 ... 27% DTT, 12 ... 20% NEM și respectiv 30 ... 53% IDAM.

Modul de lucru stabilit ca optimal pentru etapa de îndepărtare a structurilor epidermice este rezumat în tabelul III.

BIBLIOGRAFIE

1. US Pat. No. 6946003 / sept. 2005.
2. US Pat. No. 6548077 / apr. 2003.
3. Steven FS. Multiple-stage Depolymerization of Collagen Fibrils. *Biochim Biophys Acta* 1996; 130: 202-216.

NOUTĂȚI

MECANISMUL IMUN ÎNNĂSCUT ȘI BOLILE AUTOIMUNE

Studiile genomice recente au relevat existența unui mecanism imun înăscut ce intervine în autoimunitate. Acest sistem de apărare se bazează pe așa-numiții „*pattern-recognition receptors*” (receptori de recunoaștere a tiparului) care asigură identificarea moleculelor microorganismelor. Au fost depistate mai multe familii de astfel de proteine, din care pot fi enumerate: TLR („*toll like receptors*”) și NLR („*nucleotide like receptors*”). Receptorii de tip TLR intervin în patogenia lupusului eritematos sistemic prin: costimularea limfocitelor B pentru a produce autoanticorpi și stimularea celulelor prezentatoare de antigene pentru a produce citokine. Receptorii de tip NLR, precum NOD2 („*nucleotide oligomerization domain like receptors*”) intervin în patogenia bolii Crohn. Pe de altă parte, un alt receptor NLR, proteina NALP1 („*NACHT leucine-rich-repeat protein*”) intervine în patogenia unor boli autoimune, precum vitiligo, bolile autoimune tiroidiene, lupusul eritematos sistemic sau poliartritele reumatoide, participând la formarea inflamatosomului (Gregersen PK. Modern genetics, ancient defenses, and potential therapies. *NEJM* 2007; 356 (12): 1263-1266).

E.V. Gorduza

BIOCOMPATIBILIZING POSSIBILITIES OF SOME VINYLIC FUNCTIONALIZED STRUCTURES

Loredana Elena Niță, Ecaterina Avram, Aurica P. Chiriac
“Petru Poni” Institute of Macromolecular Chemistry Iași

BIOCOMPATIBILIZING POSSIBILITIES OF SOME VINYLIC FUNCTIONALIZED STRUCTURES (Abstract): The paper presents a study concerning the capacity of albumin coupling by conventional method and through a procedure in the magnetic field presence onto pre-formed vinyllic matrices in order to obtain biocompatible structure. The increase of the coupling yield of the protein structure onto functionalized polymeric matrix via acetylation with acidic halogenic chlorides was evidenced, too. **Key words:** BIOCOMPATIBILIZATION, ALBUMIN, MAGNETIC FIELD

The polymeric materials uses for medical purposes are growing very fast. Polymers have found applications in diverse biomedical fields such as tissue engineering, implants, artificial organs, prostheses, ophthalmology, dentistry, bone repair and many other fields. Polymer based-delivery systems enable controlled, retarded or slow release of drug into the body. Polymeric materials have also extensively used for biosensors, in testing devices, and for bio-regulation (1).

In the class of polymers, which are utilized in biomedical field polystyrene and styrene copolymers occupied a special place. The advantages of the polystyrene as well copolymers employment are the specific macromolecular compound properties: dimensional stability, electrical properties, high chemical resistance to inorganic products, contraction to weak molding, the inertia in the biological environment, and stability to sterilization (2).

Polymers bearing reactive functional groups in the side chain can be obtained both, by polymerization or copolymerization of functional monomers as well by poly-

mer – analogue reactions. Chemical modification of some polymers is one of the most used methods and it is laid onto functional groups along the macromolecular chain. Also, the reaction with small molecules compounds has the advantage that is not conditioned by the synthesis of a certain monomer (3).

Biocompatibility testing and evaluation of the biomedical materials is performed to determine their potential toxicity resulting from contact with the body (3).

Polystyrene as well styrene copolymers like any other polymeric material suitable for a biomedical application must be *bio-compatible*, at least on its surface (1).

The term biocompatibility refers to the ability of a material to be in contact with living tissue and not cause toxic or injurious effects. For a material to be deemed *biocompatible*, any adverse reactions that may ensue at the blood/material or tissue/material interface must be minimal, while resistance to biodegeneration must be high. This requires a biomaterial to interact as a natural material in the presence of blood and tissue. To the present date, there are no

known materials which totally satisfy these criteria so when a foreign material is placed into a biological environment, inevitable reactions may occur which are detrimental to both host and material (4).

Functional groups, properly located on a polymer as well as the entire structure, are usually responsible for the biocompatibility and/or biodegradability and may impart on either therapeutic or/and toxic characteristic. For example, carboxylic groups induce therapeutic activity of many drugs.

It is well known the use of proteins as drugs carriers. Also, proteins such as albumin and collagen are very used in systems of drug delivery, one hand because they realize a compatible interface between the polymeric matrix and the biologic fluid, and on the other hand owing to their chemical structure which represents an optimum connection between the polymer structure and the future drug. All these aspects justify our preoccupations for the determination of better conditions of protein immobilization onto polymeric matrix (5,6,7).

The paper presents a study concerning the capacity of albumin coupling by conventional method and through a procedure in the magnetic field presence onto preformed vinylic matrices in order to obtain biocompatible structure.

The increase of the coupling yield of the protein structure onto functionalized polymeric matrix via acetylation with acidic halogenic chlorides was evidenced, too.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Styrene (S) was purchased from Merck and purified by distillation under reduced pressure just prior to use; 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and 2, 3 epoxypentyl methacrylate (GMA) (both from Fluka) was vacuum distilled before use; Benzoyl peroxide (POB) purchased from Fluka, was

used without further purifications; Poly (styrene-co-maleic anhydride) (SAM) copolymers synthesized in "Petru Poni" Macromolecular Chemistry Institute, Iași, Romania were used as polymerization stabilizers; Chloroacetyl chloride (ClAcCl) purchased from Aldrich Chem. was used without further purification; N, N-dimethylacetamide (DMA) vacuum distilled and dried on P_2O_5 , was used as reaction solvent for the polymers functionalization process.

The microparticles obtainment

The polymeric particles were realized through a procedure of suspension polymerization. The polymerization process performed with an efficient stirring of the monomers mixture (1000 rot/min) was realized during 12 hours, 11 h at 75°C and 1 hour at 85-90°C as final thermal treatment. The details concerning polymeric microparticles obtainment were presented before (7). The polymers variants which are studied in the present paper as well the recipe of preparation are presented in Table I and Table II.

Synthesis of chloroacetyl copolymer

The method for chloroacetylation polymers as well the recipe of functionalization was also presented before (7).

The obtained products are washed with DMA to remove the excess of reactant then with methanol to remove the secondary products, (checking of Cl^- absence with 0.1 N $AgNO_3$ solution) and finally dehydrated with methanol and dried in vacuum at 40°C for 48 hours.

The total chlorine content of the chloroacetylated copolymers has been determined according to Schöniger (8,9). The chloroacetylation was evidenced by FTIR spectroscopy (on a DIGILAB, Scimitar Series, USA, spectrophotometer, the resolution recording was 4 cm^{-1} , powder in KBr tablets - 3 mg samples as 500 mg KBr).

Biocompatibilization procedure

Consists in immersing a correspond-

TABLE I
Variants of studied polymers

Samples	Poly (styrene) PS	P(styrene-co-2,3 epoxypentyl methacrylate) P(S-co-GMA)	P(styrene - co -2 hydroxyethylmethacrylate) P(S-co-HEMA)
Styrene/Comonomer Ratio	-	75/25	75/25

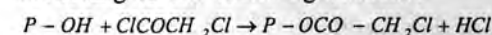
TABLE II
The synthesis recipe

Steps	Materials	Weight, g
Suspended droplets preparation	Poly(styrene-co-maleic anhydride)(SAM)	0.2
	Water	50
	Stirring 60 minutes at 75°C temperature	
Monomer droplets preparation and Polymerization	Styrene	4.5
	HEMA or GMA	1.5
	Poly(styrene-co-maleic anhydride)-SAM	0.4
	Gelatin	0.3
	POB	0.25
	Water	50
	Stirring 10 hours at 75°C temperature	
Final thermal treatment	Stirring an hour at 85-90°C temperature	

ingly quantity of polymer into a 0.4 wt % albumin aqueous solution having pH = 8 (made with NaOH and determined with a Digital pH-meter 100 device). The ratio macromolecular compound / albumin were 1 : 1. The physical coupling procedure during 24 h at 25°C was made in two different manners: (a) through classical stirring (100 rot/min) and (b) in the presence of a continuous external electromagnetic field of 1100 Gs. Data obtained from UV-vis spectra performed on a Specord 42 M were used to evidence the presence of albumin in the obtained biocompatible compounds.

RESULTS AND DISCUSSION

The chloroacetylation reaction of copolymers with -OH groups takes place according to the following scheme:



The basic aprotic solvents whose molecules exhibit a molecular dipole have been used as solvating agents for copolymers as well as HCl acceptors. From the effected kinetic studies of the functionalization pro-

cedure of the synthesised polymeric structure it was chosen an optima reaction temperature of about 60°C (below 40 °C the reaction doesn't proceed). The time for the chloroacetylation reaction, respectively the chlorine content from the chloroacetylated copolymers has been decided by the causivity of the used solvent (9).

Thus, the reaction rate grows accordingly to the following succession: formamide < N, N-dimethylformamide < N-methylpyrrolidone < N, N-dimethylacetamide, which corresponds at the solvents nucleophilicity (10).

The FTIR spectra of chloroacetylated copolymers and homopolymers (fig. 1) present the characteristic C-Cl bond at about 700 cm^{-1} and ester band characteristic to the copolymer at 1720 cm^{-1} .

Table III presents the conditions for the chloroacetylation reaction of the synthesized copolymers. Thus, poly(styrene) isn't chloroacetylated in the absence of the catalyst, which it means in these conditions the reaction takes place only at the -OH

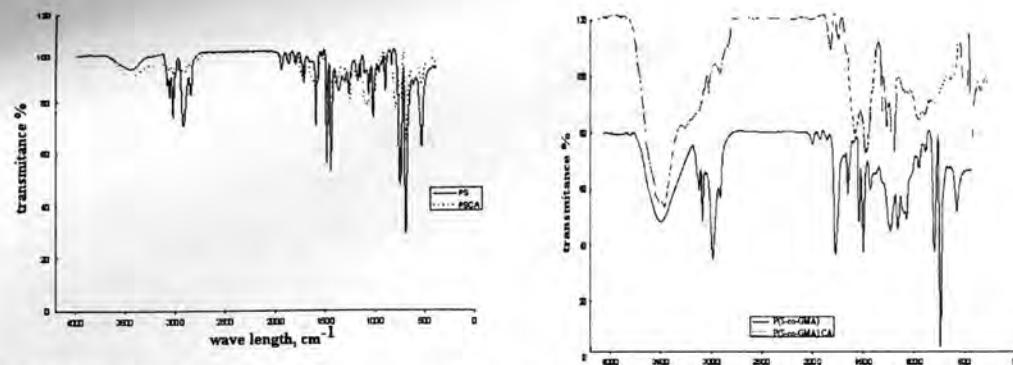


Fig. 1. The FTIR spectra for the homopolymers and for the copolymers with GMA before and after chloroacetylation

TABLE III
The chloroacetylation reaction for the studied samples

Sample	Molecular weights of structural units	Time, h	Cl %
PS	104.00	24	1.51
P(S-co-GMA)	113.54	10	8.02
P(S-co-HEMA)	110.50	6	7.42

* - it has been used the same reaction conditions: DMA solvent, reaction temperature 60°C, molar ratio OH/ClAcCl of about 1/6.

group.

The synthesized macromolecular particles based on styrene and styrene copolymers with 2-hydroxyethyl methacrylate and respectively 2, 3 epoxypropyl methacrylate were covered with the protein layers. The procedure has a double purpose: - first to

confer a better biocompatibility of the synthesized polymer product, and -second to bring supplementary functional groups to the polymeric structure for further participation at the immobilization process of biologic active substances. Fig. 2 A represents the amount of albumin immobilization

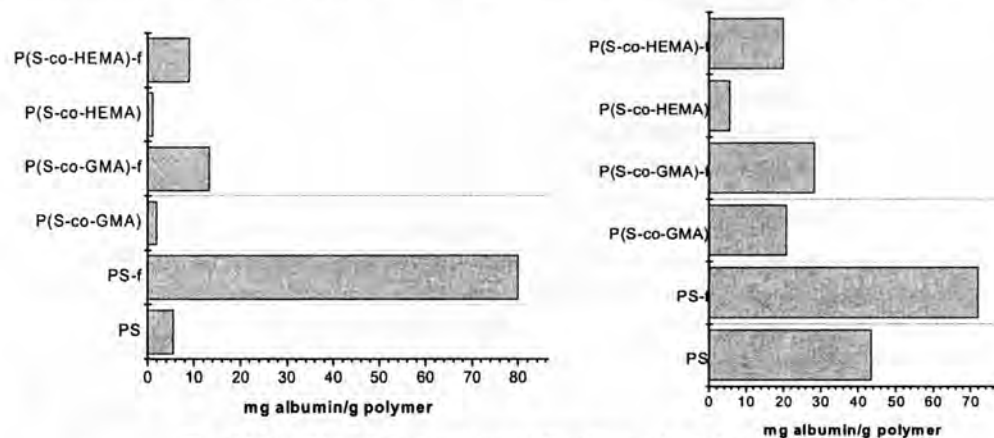


Fig. 2. The albumin amount immobilized onto the polymer matrix through usual stirring (A) and in the conditions of the magnetic field presence onto the polymer matrix (B)

through physical links, after stirring in usual conditions. Fig. 2 B represents the amount of albumin immobilized in the presence of a continuous external magnetic field of 1100 G.

The presence of the functional (co)monomer determines the decrease of the albumin immobilization. This fact was attributed to the occurred intramolecular interactions as result of the functional groups presence.

Also a direct dependence between the functionalization process and the yields of the immobilized albumin it is observed. Thus, the maximum of the amount of the immobilized albumin onto the polymeric matrices is higher in the conditions of the magnetic field presence comparatively with the usual conditions of stirring.

As it is well known the magnetic field effect can be perceived as having a dual character exerted on the one hand on the dynamics of molecular movement and on the other hand on the dynamics of radical spins. Also, the presence of the magnetic field can be regarded as a catalytic effect that determines the re-shaping of the molecules by growing of distance interactions and modification of angles between their bonds (11,12). The improvement in the capacity of coupling was attributed at the new relatively "ordered" configurations generated by the magnetic field upon the polymeric matrices as well of the protein as polar structure, arrangement which is more

properly for the obtainment of interpenetrating structures.

CONCLUSIONS

The conditions chosen for the chloroacetylation of the styrene copolymers with 2-hydroxyethyl methacrylate, 2, 3 epoxypropyl methacrylate determine the reactions to perform only at the -OH groups from the copolymers structure. At the same time, the stabilization system used during polymers syntheses don't influences the chloroacetylation reactions.

The presence of the functional (co)monomer determines the decrease of the albumin immobilization.

The magnetic field presence determines the increase of the amount of the immobilized albumin comparative with the classical stirring excepting the functionalized PS variant.

The functionalized polymers evidence higher capacity of protein coupling than correspondingly non-modified polymeric structures. This behaviour confirms and justifies the performed reactions realized in order to extend the fields of applications of the synthesised polymers.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by the Romanian Ministry of Research and Education for Scientific Research within CERES GRANT NO. 133/12.11.2004

REFERENCES

- Grodzinski JJ. Biomedical application of functional polymers. *Reactive & Functional Polymers* 1999; 39: 99-138.
- Dumitriu S. *Polymeric Biomaterials*. New York: Marcel Dekker Inc, 1993, 99-156.
- Loh IH, Sheu MS, Fisher AB. *Biocompatible Polymers Surface*. Washington DC: ACS, 1997, 662-670.
- Kawaguchi H. Functional polymer microspheres. *Prog Polym Sci* 2000, 25: 1171-1210.
- Niță LE, Chiriac A, Vasile C. Vynilic structures. In: Zaikov GE, Lobo VMM editors. *Biochemistry and Chemistry*. New York: Marcel Dekker Inc, 2003, 73-91.

6. Niță LE, Chiriac A, Vasile C. Possibilities of collagen adsorption on some polymeric matrices based on styrene copolymers. *J Appl Polym Sci* 2006; 100 (5): 3554-3561.
7. Niță LE, Avram E, Chiriac A. Functionalization effect of some vinyllic matrices for coupling proteic structures. *Ann West University of Timișoara* 2003; 42 (22): 19-23.
8. Niță LE, Chiriac AP, Magnetic composites obtainment based on styrene polymers. *J Appl Polym Sci* 2006; 100 (5): 4133-4141.
9. Mocanu G, Constantin M, Fundueanu G, Carпов A. *S.T.P. Pharma Sciences* 2000; 10: 439-451.
10. Badea F. *Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*. București: Ed. Științifică, 1973, 151-160.
11. Chiriac AP, Simionescu CI. Magnetic field polymerisation. *Progr Polym Sci* 2000; 25 (2): 219-258.
12. Chiriac AP. Polymerization in magnetic field. XVI. Kinetic aspects regarding methyl methacrylate polymerization in high magnetic field. *J Polym Sci Part A: Polymer Chemistry* 2004; 42 (22): 5678-5686.

NOUTĂȚI

POLIMORFISMUL GENEI MDR-1 ȘI EVOLUȚIA CLINICĂ A COPIILOR CU SINDROM NEFROTIC CORTICOSENSIBIL

Un grup de medici de la Medical University of Białystok, Polonia, și-au propus să studieze asocierea dintre polimorfismul genei MDR-1 și C1236T, G2677T(A), C3435T și parametrii care descriu evoluția clinică și răspunsul terapeutic al copiilor cu sindrom nefrotic corticosensibil (SRNS). Au fost analizați trei markeri genetici ai genei MDR-1 la 108 copii diagnosticați cu SRNS și la un grup-control de 135 copii sănătoși, fără alergii sau afecțiuni renale. Toți subiecții au fost genotipați prin analiza PCR - restriction fragment length polymorphism (RFLP) și a fost utilizat un algoritm-bază pentru estimarea frecvenței haplotipului. Așa cum se aștepta, nu a fost regăsită nicio diferență în distribuția alelică între și printre copii cu SRNS și copiii sănătoși. Totuși, întregul polimorfism individual este strâns legat cu timpul de răspuns la corticoterapia inițială. Frecvența alelelor mutante a fost mai mare la responderii tardivi (timp de remisiune peste 7 zile) la prednisonul oral, decât la cei cu răspuns precoce (timp de remisiune sub 7 zile), cu toate valorile $p < 0.001$ pentru pozițiile 1236, 2677 și 3435. Haplotipul TTT a fost regăsit asociat semnificativ cu răspunsul tardiv la cortizon oral (0.49 vs. 0.19, $p = 0.0003$). Variantele 1236T, 2677TA și 3435T caracterizează pacienți care răspund lent la prednison oral. Aceste rezultate pot fi considerate un prim pas către optimizarea terapiei imunosupresive din SRNS la copil. (Wasilewska A, Zalewski G, Chyczewski L, Zoch-Zwierz W. MDR-1 gene polymorphisms and clinical course of steroid-responsive nephrotic syndrome in children. *Ped Nephrol* 2007; 1 (22): 44-51).

Mihaela Munteanu

Clostridium difficile - O BACTERIE EMERGENTĂ

Creșterea incidenței și severității infecției nosocomiale determinată de *Clostridium difficile* aduce acest gram-pozitiv în centrul atenției în ultimii ani. Dar sunt citate îmbolnăviri domiciliare și în același timp este citat ca un patogen emergent la animale. Studiile recente indică junicile ca posibilă sursă pentru 2 izbucniri epidemice la om cu *C. difficile* 027 și 017. Prezența bacteriei în preparatele de carne sugerează implicarea în transmiterea de la animale la om (Rupnik M. Is *Clostridium difficile* - associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? *Clin Med Inf* 2007; 13: 457-459).

Carmen Pânzaru

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași publică articole originale (de cercetare fundamentală și clinică), articole tip trecere în revistă (review) și actualități (update), articole tip prezentare de caz, note clinice și experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni științifice etc. în domeniul medicinei și în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepția lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru articolele originale conținutul trebuie structurat în următoarele secțiuni: INTRODUCERE, MATERIAL ȘI METODĂ, REZULTATE, DISCUȚII, CONCLUZII, MULȚUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secțiunea Introducere (i) oferă suportul de informații care susține, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat și (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secțiunea Material și metodă include date precise, reproductibile și verificabile, asupra materialului studiat, elementelor testate și criteriilor de evaluare.

Secțiunea Rezultate prezintă, concis, datele obținute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secțiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secțiunea Discuții urmărește interpretarea rezultatelor obținute în cercetarea realizată, semnificația lor științifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiași subiect și raportate în fluxul principal de publicații.

Secțiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoștințelor în domeniu.

Secțiunea Mulțumiri include numele unor instituții, organizații sau persoane care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip **trecere în revistă** (review) și **actualități** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, și cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conținutul trebuie structurat în următoarele secțiuni: INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUȚII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucțiunile publicate în: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996; 348; V2; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista folosește ortografia cu ă și ș. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv și trebuie explicate la prima apariție în text.

Materialele nu vor depăși: articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte; articole tip trecere în revistă (review) și actualități (update) - 8 pagini/3500 cuvinte; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte; note clinice și experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni științifice - o pagină/450 cuvinte. Revista își rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare și aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficiențelor de conținut, nu se returnează.

Titlul și autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt și elocvent pentru conținutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtați, pentru autoare întreg. Afilierarea va cuprinde instituția (Universitate și Facultate/Spital) și compartimentul (Departament/Disciplină/Secție) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligați să menționeze autorul desemnat pentru corespondență, cu datele de contact (e-mail și telefon).

Rezumatul

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulație internațională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaționale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Collagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniat). La sfârșitul rezumatului în limba engleză se vor menționa obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS și MEDLINE.

Rezumatul va conține:	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageți elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului și metodelor utilizate (concis și clar)	În rezumat NU vor fi incluse:
* Rezultatele obținute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric și evaluate statistic)	* tabele, figuri sau note bibliografice
* Concluziile cele mai importante și semnificația lor științifică	* informații care nu sunt prezentate în studiu
	* mai mult de 200 de cuvinte

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

Figurile și tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoțite de titlu și legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lățime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) și vor fi menționate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- fotografii scanate la o rezoluție de minim 300 dpi și prelucrate ulterior pe calculator, fișier original (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menționate în text, fișier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul și legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menționate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text și vor avea o lățime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depășească lățimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziționat deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III
Date analitice comparative

Bibliografia

Referințele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe în ordinea apariției în text (deci nu în ordine alfabetică). Bibliografia va fi plasată la sfârșitul articolului și va cuprinde numai referințele citate în text (prin menționarea în paranteză a numărului referinței). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulți autori, se vor menționa doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Articole din reviste:

Amura SG. Neurotransmitter transportor: recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 73-93.
Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 305-311.

Cărți:

Titlul unei cărți:

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London: Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte:

Pandion MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In: Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London: Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situații se va consulta site-ul: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

TRIMIREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură față cu lățimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacția Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin posta pe adresa Societății de Medici și Naturaliști Iași, însoțite de formatul electronic, pe disketă sau CD-Rom, menționându-se procesorul de text folosit (de preferință Word). Pentru trimiterea electronică se va folosi adresa de e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondență.



Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași